

# DE ONTWIKKELING EN TOEPASSING VAN EEN ZUURSTOFELECTRODE VOOR HET CONTINU METEN VAN DE INTRA-ARTERIELE ZUURSTOFSPANNING BIJ PASGEBORENEN MET ADEMHALINGSPROBLEMEN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE  
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM  
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS PROF. DR. B. LEIJNSE  
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.  
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP  
WOENSDAG 14 DECEMBER 1977, DES NAMIDDAGS  
TE 4.15 UUR PRECIES

DOOR

**PIETER WILLEM DE HAAS**

GEBOREN TE DOMBURG

1977

BRONDER-OFFSET B.V. – ROTTERDAM

Promotor: Prof. Dr. H.K.A. Visser  
Co-referenten: Prof. Dr. A. Versprille  
Dr. J.H. Ruys

Dit onderzoek werd mede mogelijk gemaakt  
dankzij belangrijke financiële steun van  
de Stichting Sophia Wetenschappelijk  
Onderzoek

Kinderen.....

"Gij moogt proberen hun gelijke te worden, maar  
tracht hen niet aan u gelijk te maken  
want het leven gaat niet terug  
noch blijft het dralen bij gisteren.  
Gij zijt de bogen, waarmee uw kinderen als  
levende pijlen worden weggeschoten."

Uit "De Profeet" van Kahlil Gibran

aan mijn Ouders,  
aan Olga, Merijn en Roelien

## VERANTWOORDING

Het onderzoek dat geleid heeft tot het tot stand komen van dit proefschrift, is bewerkt in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Sophia Kinderziekenhuis en Zuigelingenkliniek. Mijn promotor Prof. Dr. H.K.A. Visser achtte het de moeite waard om van dit onderzoek een promotie-onderzoek te maken. Zijn inzicht en begeleiding en vooral zijn grote inzet om het manuscript kritisch door te lezen en te corrigeren, hebben het voor mij mogelijk gemaakt dit proefschrift tijdig te kunnen realiseren.

Ing. T.C. Jansen, hoofd van de afdeling Medische Electronica, is de geestelijke vader van de in dit onderzoek beschreven zuurstofelectrodes. Zonder zijn creativiteit en inventiviteit was dit onderzoek niet mogelijk geweest.

De co-referenten Prof. Dr. A. Versprille en Dr. J.H. Ruys dank ik voor hun waardevolle kritiek bij de beoordeling van het manuscript.

Voor al A.R. van der Wiel en eveneens W.J. Rietveld en R.A.M. van Lambaart dank ik voor hun bijdragen aan de constructie en laboratoriumexperimenten. De samenwerking met hen was altijd zeer plezierig.

Dr. Ir. H.L. Kies (afd. organische scheikunde, T.H. Delft) en Ing. A. Berkenbosch (afd. fysiologie van de Rijksuniversiteit te Leiden) hebben geprobeerd ons enige elementaire kennis bij te brengen over de electrochemische reacties welke kunnen plaatsvinden aan zuurstofelectrodes. De kritische achterdocht van vooral Dr. Ir. H.L. Kies, heeft ons vele malen in het rechte spoor gehouden.

Mede dankzij de inzet en het enthousiasme van het chirurgisch laboratorium (Hoofd Dr. D.L. Westbroek), kon het dierexperiment worden uitgevoerd.

Mevrouw M. de Bruijne-Scharrenberg ben ik veel dank verschuldigd voor de nauwgezetheid en het geduld waarmee zij naast haar drukke dagelijkse werkzaamheden dit manuscript in hoog tempo heeft getypt.

De tekeningen, de foto's en de "lay-out" werden verzorgd door de audio-visuele dienst van het Sophia Kinderziekenhuis (A.A.M. Kempers, L.B.H. Baars, C.P. van Nieuwkerk, C.C.M. Schweinsberg).

Mejuffrouw E.A.D.M. van den Broek dank ik voor het vervaardigen van de literatuurlijst.

Na hun keuzepraktikum hebben Betty Compier, Inez Flameling-van Otterloo en Alex van der Male als student-assistent een belangrijke bijdrage geleverd aan de laboratoriumproeven en aan de metingen bij de patiënten.

Mijn collegae en de verpleegkundigen van de afdeling pasgeborenen dank ik voor de steun die ik heb gekregen bij het meten van de patiënten.

Tot slot dank ik de vele mensen in het Sophia Kinderziekenhuis die steeds weer bereid waren de aanwezige goede onderlinge samenwerking eens te onderstrepen.

## INHOUDSOPGAVE

Inleiding	11
Hoofdstuk I	
Het meten van de arteriële zuurstofspanning ( $\text{PaO}_2$ ); kort overzicht van de huidige stand van zaken	16
I.1. Het principe van het polarografisch meten van de zuurstofspanning; de ontwikkeling van de continue meting van de zuurstofspanning	16
I.2. De huidige beschikbare methoden voor de continue $\text{PaO}_2$ meting bij de pasgeborene	21
I.2.1. De intra-arteriële continue $\text{PaO}_2$ meting	21
I.2.2. De transcutane $\text{PO}_2$ meting ( $\text{P}_{\text{tcO}_2}$ )	25
Hoofdstuk II	
Ontwikkeling en constructie van de in het eigen onderzoek gebruikte $\text{PO}_2$ katheter	28
II.1. Inleiding	28
II.2. Constructie van een $\text{PO}_2$ katheter zonder lumen, diameter 1.65 mm (Fr. 5), met gebruik van een electrolytoplossing	33
II.3. Constructie van een $\text{PO}_2$ katheter met lumen, diameter 1.65 mm (Fr. 5) of 1.15 mm (Fr. 3½), zonder gebruik van een electrolytoplossing	36
II.3.1. Eisen waaraan de $\text{PO}_2$ katheter moet voldoen	36

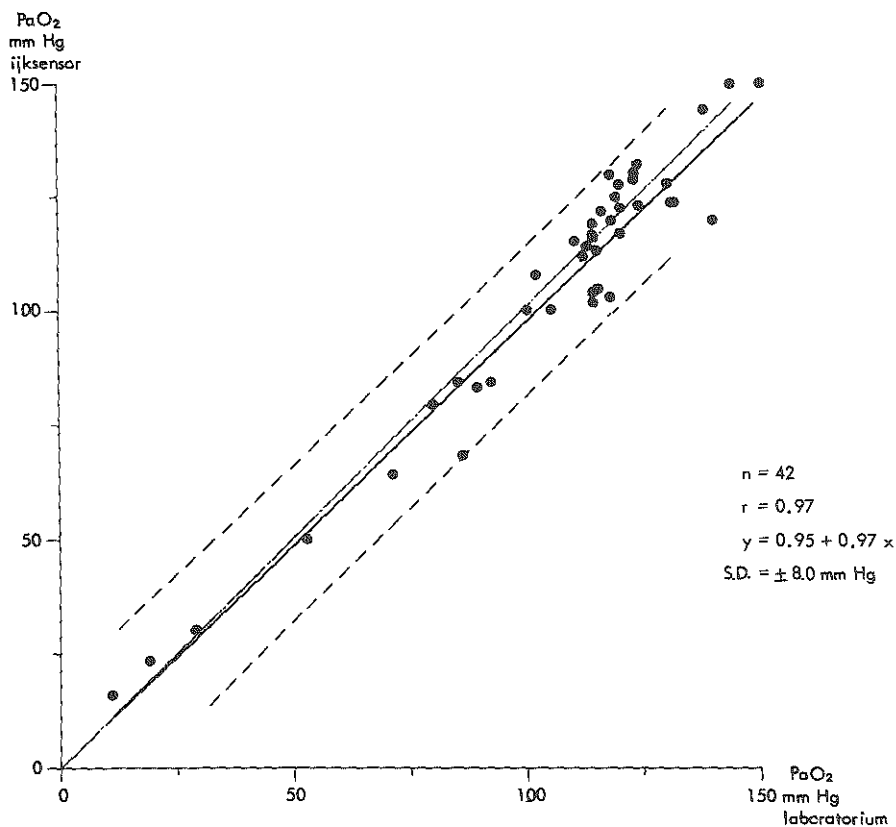
II.3.2.	Enkele "in-vitro" onderzoeken naar de invloed van water, electrolytoplossingen en de aard van de membraan	38
II.3.3.	De in het eigen onderzoek gebruikte PO <sub>2</sub> katheter: constructie en eigenschappen	46
Hoofdstuk III	Het "in-vivo" onderzoek met de door ons geconstrueerde PO <sub>2</sub> katheter	53
III.1.	Beschrijving van de meetopstelling voor "in-vivo" meting met de PO <sub>2</sub> katheter en een extra-corporaal ijsstelsel	53
III.2.	Continue PaO <sub>2</sub> meting tijdens een dierexperiment	60
III.3.	Continue PaO <sub>2</sub> meting bij de pasgeborene met ademhalingsproblemen via de arteria umbilicalis	67
Hoofdstuk IV	Discussie	97
IV.1.	Bespreking van de door ons geconstrueerde PO <sub>2</sub> katheter	97
IV.1.1.	Technische aspecten	97
IV.1.2.	De betrouwbaarheid van het gebruik van de katheter "in-vivo"	101
IV.2.	De klinische toepassing van de PO <sub>2</sub> katheter	104
IV.3.	Continue intra-arteriële of continue transcutane PO <sub>2</sub> meting?	107
-	Samenvatting	111
-	Summary	116
-	Literatuur	120
-	Curriculum vitae	128

ERRATUM 1

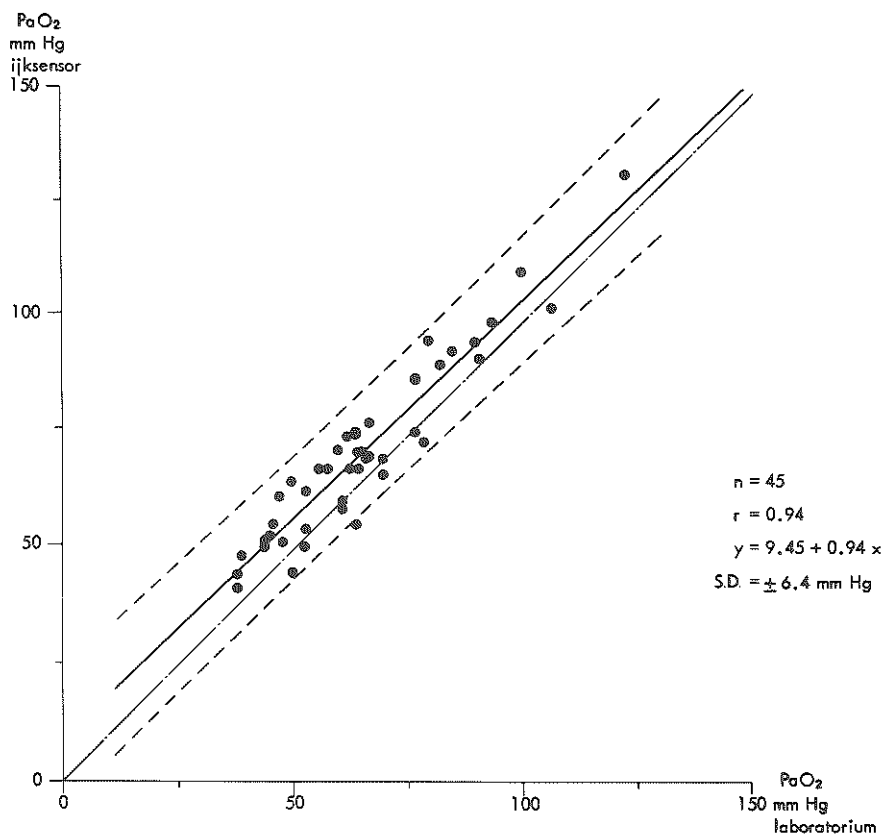
De figuren 18 en 21 zijn verwisseld.

U treft hierbij aan de nieuwe pagina's 66 en 71.

Deze zijn gedrukt op gegomd papier. U kunt ze dus inplakken op de juiste plaats.







## ERRATUM 2

Op pag. 68 vanaf 7e regel van onder moet u lezen:

waarnemingen weergegeven. Hetzelfde werd gedaan voor de vergelijkende PaO<sub>2</sub> waarden welke door de katheter en de ixsensor en de ixsensor en het laboratorium werden bepaald (fig. 20 en 21). Uit deze figuren blijkt dat de diverse correlatiecoëfficiënten voor alle waarnemingen goed zijn. Evenals uit de publicatie van Conway et al. (1976) naar voren komt, kan de spreiding van de afzonderlijke waarnemingen ten opzichte van de regressielijn echter



## INLEIDING

Zuurstof, één van de meest voorkomende en meest belangrijke elementen op aarde, werd aan het eind van de 18e eeuw door Beddoes in Engeland als therapeuticum geïntroduceerd. Beddoes en Watt (de uitvinder van de stoommachine) publiceerden in 1794 een artikel getiteld "Consideration on the medical use and production of factitious airs", waarna allerlei aandoeningen met zuurstof behandeld werden, begrijpelijkerwijs met veel teleurstellingen. Dankzij het werk van Bohr, Hasselbalch en Krogh (de Deense school op het gebied van zuurstoffysiologie), Haldane, Douglas, Barcroft en Roughton (de Engelse school) en Henderson en medewerkers in de Verenigde Staten, werd aan de zuurstoftherapie een fysiologische basis gegeven.

In een lange reeks van fraaie experimenten, voornamelijk bij schapen, toonden Engelse fysiologen, waaronder vooral Barcroft, de betekenis aan van de zuurstofvoorziening voor de foetus via de placenta. Heden ten dage wordt in Engeland nog veel onderzoek verricht op het gebied van de pathofysiologie van de ademhaling van de foetus en de pasgeborene. In dit verband moeten vooral Dawes en zijn medewerkers genoemd worden.

Voor 1940 werd aan de pasgeborene met ademhalingsmoeilijkheden geen extra zuurstof toegediend. In 1942 beschreef Wilson dat apnoe-aanvallen bij te vroeggeborenen met zuurstof konden worden behandeld, waarna zuurstoftherapie voor deze aandoening op grote schaal werd gebruikt. Na 1950 werd echter door Campbell (1951) en Patz (1952, 1957) aangetoond dat een verhoogde zuurstofconcentratie in de couveuse oogafwijkingen kan veroorzaken bij de preterm baby en in het ergste geval zelfs blindheid, de retrolentale fibroplasie.

Veel later werd een verhoogde zuurstofconcentratie aange-  
wezen als schadelijke factor bij het ontstaan van bepaalde  
longafwijkingen bij de jonge zuigeling, al dan niet in com-  
binatie met beademing (Banerjee et al., 1972; Reynolds en  
Taghizadeh, 1974; Northway et al., 1976).

Nadat het verband tussen oogafwijkingen en zuurstoftherapie  
was herkend, werd de zuurstofconcentratie in de couveuse in  
het algemeen beperkt tot 40%. Enerzijds nam hierdoor het  
aantal patiënten met oogafwijkingen sterk af, doch ander-  
zijds heeft dit vermoedelijk geleid tot een groter aantal  
overleden en gehandicapte pasgeborenen als gevolg van hy-  
poxie (Cross, 1973).

Een zeer belangrijke stap vooruit bij de verklaring voor  
het ontstaan van de oogafwijkingen vormde de ontdekking dat  
niet de zuurstofconcentratie, maar de zuurstofspanning van  
het arteriële bloed ( $\text{PaO}_2$ ) hierbij van essentiële betekenis  
was (Ashton, 1964).

Grotendeels onafhankelijk van deze pathofysiologische  
ontwikkelingen, werden vanuit de fysische en electroche-  
mische belangstellingssfeer belangrijke ontdekkingen gedaan,  
die de medicus te hulp kwamen bij de bewaking van de arte-  
riële zuurstofspanning in bloed. Aanvankelijk werd hiervoor  
een blanke platina zuurstofelectrode gebruikt (Davies en  
Brink, 1942), in 1953 gevolgd door de door Clark beschreven  
zuurstofelectrode, welke in 1956 door hem werd geperfectio-  
neerd. Dankzij het ongeveer tegelijkertijd mogelijk worden  
van het katheteriseren van de navelarterie, werd de inter-  
mitterende bepaling van de  $\text{PaO}_2$  bij de pasgeborene met be-  
hulp van de "Clark-cel" een feit. Hierdoor werd bewaking  
van therapie met verhoogde concentraties zuurstof bij voor-  
al de te vroeggeborene met ademhalingsproblemen mogelijk en  
konnen oogafwijkingen worden voorkomen, mits de  $\text{PaO}_2$  fre-  
quent genoeg werd bepaald en binnen zekere grenzen werd ge-  
houden.

De laatste jaren heeft de zorg rond de pasgeborene met ademhalingsproblemen een grote vlucht genomen dankzij de technische verbeteringen van beademings- en bewakingsapparatuur, dankzij infectiebestrijding en zeker ook dankzij de ervaring die door verpleegkundigen en artsen bij de zeer intensieve behandeling van deze kinderen werd opgedaan. Was de prognose van vooral de hyalinemembranenziekte, de meest voorkomende vorm van ademhalingsproblemen bij de te vroeggeborene, vroeger nog slecht, na de invoering van de continue positieve drukbeademing (continuous positive airway pressure = C.P.A.P.) door Gregory et al. (1971), verbeterde deze aanzienlijk (Boros en Reynolds, 1975; Krouskop et al., 1975; Farrell et al., 1976; Allen et al., 1977). Mede dankzij de vooral door Reynolds aangegeven beademingstechnieken bij deze kinderen, konden babies in leven worden gehouden die voordien zeker zouden zijn overleden. Steeds kleiner werden de opgenomen kinderen en terecht ging men zich afvragen of door het in leven houden van deze vaak zeer jonge preterme pasgeborenen de grens van het ethisch haalbare niet werd overschreden, omdat men bevreesd was dat deze kinderen later met een ernstige geestelijke of lichamelijke handicap door het leven zouden moeten gaan. Aangezien de intensieve therapie van deze preterme kinderen nog van recente datum is, verschenen pas enkele jaren terug de eerste "follow-up" studies. Johnson et al. (1974) en Harrod et al. (1974) beschreven gunstige testresultaten van een groep beademde pasgeborenen op oudere leeftijd. Fitzhardinge et al. (1976) beschreven minder goede resultaten voor een groep kinderen onder de 1500 gram, waarbij zij echter de kanttekening plaatsten dat zonder therapie deze kinderen zeker zouden zijn overleden. Door het werk van Marriage en Davies (1977) en vooral door het werk van Stewart (1977) bleek dat van de preterme kinderen met geboortegewicht onder de 1000 gram, welke de initiële problemen overleefden, het merendeel op 6- en 8-jarige leeftijd zonder grote handicaps was en slechts enkelen lichte handicaps hadden.

Hierbij moet men bedenken dat zulke goede resultaten niet alleen kunnen wijzen op een zeer grote ervaring met de behandeling van deze extreem kleine pasgeborenen, doch ook op goede selectiecriteria voor het beginnen en continueren van kunstmatige beademing bij deze kinderen, zodat de reeds cerebraal beschadigde kinderen niet in deze "follow-up" studies worden opgenomen.

Door de invoering van de C.P.A.P. en de nieuwe beademingstechnieken, kan de  $\text{PaO}_2$  van de patiënt, indien de afwijkingen van de longen verbeteren, zeer sterk en snel veranderen. Dit maakt frequente afname van bloed om  $\text{PaO}_2$  te meten noodzakelijk, hetgeen begrijpelijkerwijs aanzienlijk bloedverlies tot gevolg kan hebben. Er ontstond dus vanuit de medische wereld steeds meer vraag naar een methode om de  $\text{PaO}_2$  te kunnen meten zonder dat hierbij aanzienlijk bloedverlies zou optreden. Door een betere bewaking van de  $\text{PaO}_2$  zou bovendien meer inzicht verkregen worden in het verloop van het ziekteproces en de invloed van medische en verpleegkundige handelingen op de  $\text{PaO}_2$ . Dit vormde de belangrijkste reden om een methode voor het continu meten van de  $\text{PaO}_2$  te ontwikkelen.

Huch (1969) en Eberhard (1972) hebben recent een op het "Clark"-principe gebaseerde sensor beschreven, waarmee via de verwarmde huid continu  $\text{PO}_2$  wordt gemeten. Met geen van door beide auteurs beschreven sensors bestaat voldoende ervaring bij de zieke pasgeborene om nu al van een definitieve doorbraak te spreken. Daarnaast is vooral door de groep van Parker (1971) in Londen de ontwikkeling van een intra-arteriële  $\text{PO}_2$  sensor nagestreefd. Ook van deze katheter zijn op dit moment weinig gegevens over de klinische bruikbaarheid bekend. Dit vormde enkele jaren geleden de aanleiding om in het elektronisch laboratorium van het Sophia Kinderziekenhuis de ontwikkeling van een intra-arteriële en transcutane sensor (zie proefschrift van 't Hof, 1977) ter hand te nemen.

De doelstelling van dit onderzoek was een betrouwbare zuurstofelectrode te ontwikkelen en voor toepassing bij de pasgeborene geschikt te maken. Deze electrode zou in een navelarteriekatheter met een diameter van 1.65 mm (French 5) of met een diameter van 1.15 mm (French 3½) geconstrueerd moeten worden waardoor continue  $\text{PaO}_2$  meting mogelijk zou worden. De katheter diende van een lumen voorzien te zijn waardoor het mogelijk zou zijn bloed af te nemen voor controle van de  $\text{PaO}_2$  en van andere bloedvariabelen. Eveneens zou het mogelijk moeten zijn via de katheter infuusvloei-stoffen toe te dienen, een wisseltransfusie te verrichten en arteriële bloeddruk te meten.

In hoofdstuk I van dit proefschrift wordt ingegaan op het principe van de polarografische  $\text{PO}_2$  meting. Er wordt een overzicht gegeven van de huidige beschikbare methoden met de voor- en nadelen hiervan.

In hoofdstuk II wordt de ontwikkeling en de constructie van de eigen  $\text{PO}_2$  sensor beschreven en de "in-vitro" metingen welke bepalend waren voor de constructie. Hierbij is afgeweken van het "Clark"-principe door geen electrolyt tussen de membraan en de electrode aan te brengen (zie hoofdstuk II.3.), iets wat nog niet eerder is beschreven.

Hoofdstuk III beschrijft de "in-vivo" metingen en de resultaten hiervan. De meting met behulp van een  $\text{PO}_2$  katheter met een diameter van 1.15 mm (Fr. 3½) en een lumen is nog niet eerder beschreven.

In hoofdstuk IV worden de voorafgaande resultaten besproken waarna een samenvatting van het proefschrift volgt.

## Hoofdstuk I

### HET METEN VAN DE ARTERIELE ZUURSTOFSPANNING ( $\text{PaO}_2$ ); KORT OVERZICHT VAN DE HUIDIGE STAND VAN ZAKEN

#### I.1. Het principe van het polarografisch meten van de zuurstofspanning; de ontwikkeling van de continue meting van de zuurstofspanning

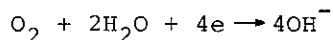
Priestley ontdekte in 1774 zuurstof en Lavoisier stelde de eerste theorieën op over de rol van zuurstof bij de verbranding en bij de ademhaling van respectievelijk planten en dieren. Zijn experimenten vormden de grondslag voor de wetenschap der chemie. Het duurde toch nog tot aan het begin van de 20e eeuw, voordat de meting van het zuurstofgehalte in gasen en vloeistoffen mogelijk werd en het is de grote verdienste van Heyrovsky geweest, dat de polarografische meting van de zuurstofspanning in gasen en vloeistoffen is ontwikkeld (Heyrovsky en Shikata, 1923). Hiervoor ontving hij in 1959 de Nobelprijs voor chemie.

Een polarografische electrode voor het meten van de  $\text{PO}_2$  bestaat uit een kathode en anode systeem waarbij aan de kathode een negatieve spanning wordt aangelegd, de polarisatiespanning ( $V_p$ ) die de kathode negatief polariseert ten opzichte van de anode. Deze polarisatiespanning bedraagt in het algemeen 0-1000 millivolt (mV). Voor een gedetailleerde beschrijving van de kenmerken van de polarografie wordt verwezen naar de handboeken over polarografie (Koltzoff en Lingane, 1952; Fatt, 1976).

Voor kathode en anode materiaal wordt gebruik gemaakt van edelmetalen zoals platina, goud of zilver voor de kathode en zilver voor de anode. Meestal wordt een kathode



van platina gebruikt, veelal in combinatie met glas. Een platina draad heeft een hogere smeltwarmte dan glas waardoor deze in glas kan worden ingesmolten. Het uiteinde van de draad wordt dan vrijgemaakt door het omringende glas weg te schuren. Hierdoor ontstaat in de glasdruppel een platina oppervlak van gelijke diameter als de diameter van de draad, waardoor dit oppervlak gedefinieerd is. Naast dit voordeel vormt de verbinding van glas met platina een optimale barrière tegen binnendringende watermoleculen waardoor geen uitbreiding kan ontstaan van het aan de reactie deelnemend kathode-oppervlak. Een nadeel is dat de reacties die onder invloed van zuurstof aan dit platina-oppervlak plaatsvinden niet constant zijn, waardoor bij langdurig meten verlies van stabiliteit kan optreden (Sawyer en Interrante, 1961; Lingane, 1961). Voor ons onderzoek werd platina als kathode materiaal gebruikt vanwege eerder genoemd voordeel. Door reductie van zuurstof zal van de negatief gepolariseerde kathode een stroom worden geleid naar de anode. Hiervoor is in een neutrale of alkalische waterige oplossing de volgende uiteindelijke reactie van toepassing (Fatt, 1976):



Hierbij dient de platina kathode als electronenbron en de mate waarin electronen worden afgegeven is afhankelijk van de hoeveelheid zuurstofmoleculen die voor reductie aan de kathode worden aangeboden. Ook nu nog staan de exacte electrochemische reacties die onder invloed van zuurstof aan het platina-oppervlak plaatsvinden niet geheel vast, doch deze onzekerheid heeft het polarografisch meten van de  $\text{PO}_2$  niet minder bruikbaar gemaakt.

Wordt de concentratie van de toegediende zuurstof constant gehouden en varieert men de polarisatiespanning ( $V_p$ ), dan krijgt men een verband tussen de  $V_p$  en de stroomsterkte. Dit verband wordt in de vorm van een polarogram (Fig. 1) weergegeven.

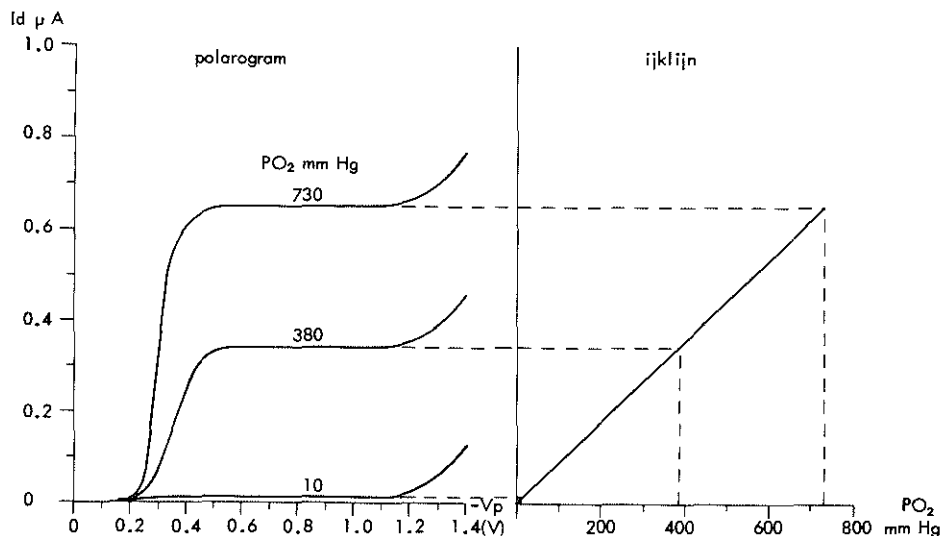


Fig. 1 Het verband tussen de polarisatiespanning  $V_p$  (V) en de stroomsterkte  $I_d$  ( $\mu A$ ) wordt weergegeven in een polarogram. Het verband tussen de  $PO_2$  en de gevoeligheid is lineair (ideale situatie).

Hierbij treedt gedurende een bepaald polarisatiespannings-traject een plateau op waar de grootte van de stroom alleen afhankelijk is van de hoeveelheid naar de kathode toegevoerde zuurstofmoleculen. De vorm en grootte van dit plateau worden gedeeltelijk bepaald door electrochemische reacties aan het platina waarbij mogelijk electrolytinvloeden en de eigenschappen van platina zelf een rol spelen. Voor "in-vitro" of "in-vivo" metingen kiest men een zodanige polarisatiespanning dat het polarogram een plateau te zien geeft. Hierbij geldt dat iedere verandering van de stroomsterkte veroorzaakt wordt door een verandering van de  $PO_2$ .

Van dit principe van de polarografische zuurstofcel, zoals hiervoor in het kort beschreven, is door Clark gebruik gemaakt bij de constructie van de "Clark-cel". Clark wilde vervolgens een zuurstofelectrode construeren die in weefsels

of in oplossingen  $\text{PO}_2$  moest kunnen meten. De moeilijkheid hierbij was, dat de werking van deze zuurstofelectrode in een oplossing of in weefsel in sterke mate verhinderd werd door verontreiniging en stroming van het milieu waarin  $\text{PO}_2$  gemeten werd. Clark, die in 1953 zijn zuurstofcel beschreef, slaagde er echter in deze in 1956 te vervolmaken tot een electrode die ook in weefsels en in verontreinigende vloeistoffen  $\text{PO}_2$  kon meten. Hij bracht hiertoe een beschermende kunststofmembraan over de kathode en anode aan. Deze membraan was permeabel voor waterdamp en zuurstof, maar niet voor ionen. Om die reden werd onder de membraan een electrolytlaag aangebracht voor de stroomgeleiding van kathode naar anode (Fig. 2).

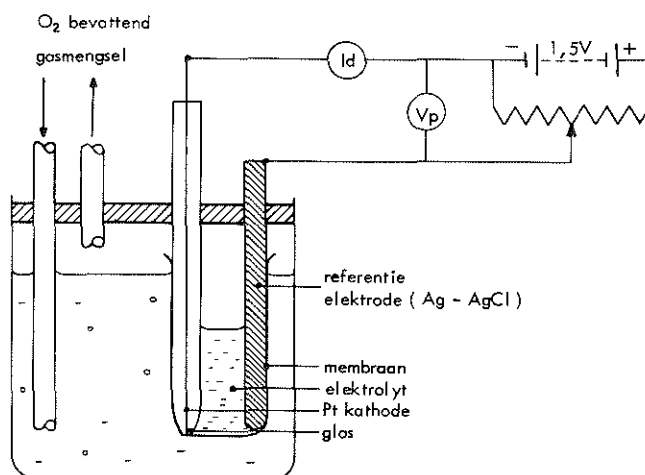


Fig. 2 "Clark"-electrode met membraan en electrolytoplossing. Schematische weergave.

Tot op heden wordt deze membraanbedekte "Clark-cel" algemeen gebruikt voor de meting van de zuurstofspanning in bloed en deze electrode wordt bij alle commercieel verkrijg-

bare  $\text{PO}_2$  meetapparatuur toegepast.

In plaats van de polarografische  $\text{PO}_2$  cel, hebben diverse onderzoekers gebruik gemaakt van de galvanische  $\text{PO}_2$  cel. De kathode in deze cel is van een materiaal gemaakt dat zelf een polarisatiespanning veroorzaakt (meestal wordt hiervoor lood gebruikt) en de kathode negatief polariseert ten opzichte van een referentie-electrode (Mancy et al., 1962; Mackereth et al., 1964; Parker et al., 1971; Niedrach en Stoddard, 1972; Goddard et al., 1974).

Harris et al. (1973) beschreven een electrode waarbij de kathode door een ionen-permeabele membraan van kunststof (Hydron) is gescheiden van de anode. Ook deze electrode werkt volgens het "Clark"-principe, dat dus berust op de reductie van  $\text{O}_2$  aan de kathode, waarna via een electrolythoudende oplossing een stroom naar de anode wordt geleid. Deze stroom is evenredig met de hoeveelheid aangeboden zuurstof.

Voor al door het onderzoek van Kreuzer en medewerkers (1958, 1960), Severinghaus en Bradley (1958), Gleichmann en Lübbers (1960), kwam de ontwikkeling tot stand van katheters die continu  $\text{PO}_2$  gedurende langere tijd konden meten. Deze katheters waren door hun afmetingen echter niet geschikt voor de  $\text{PaO}_2$  meting bij pasgeborenen. Door Parker en medewerkers is in 1971 de ontwikkeling van een intra-arteriële navelkatheter voor de  $\text{PaO}_2$  meting bij pasgeborenen beschreven. Deze ontwikkeling heeft recent geleid tot het commercieel beschikbaar komen van een arteriekatheter voor de continue meting van de  $\text{PaO}_2$  (Searle en Co., Ltd., High Wycombe, Bucks, Engeland). In Amerika is een draadelectrode voor continue  $\text{PaO}_2$  meting via een arteriekatheter (International Biophysics Corporation - I.B.C. - Irvine, California, U.S.A.) ontwikkeld.

Tijdens deze periode van ontwikkeling van de continue intra-arteriële  $\text{PO}_2$  meting ontstond een andere methode om continu  $\text{PaO}_2$  te meten. In 1951 beschreven Baumberger en Goodfriend dat via de intacte en verwarmde huid een zuur-

stofspanning gemeten kon worden welke nauw overeenstemde met de arteriële zuurstofspanning. Vooral door het werk van het echtpaar Huch in Marburg (West-Duitsland) en van de Zwitser Eberhard heeft de transcutane  $PO_2$  meting zich ontwikkeld tot een waardevolle bijdrage aan de continue  $PaO_2$  meting (Huch et al., 1969; Eberhard et al., 1972). Op deze twee methoden om continu de  $PaO_2$  te meten, wordt nu kort ingegaan.

## I.2. De huidige beschikbare methoden voor de continue $PaO_2$ meting bij de pasgeborene

### I.2.1. De intra-arteriële continue $PaO_2$ meting

In de literatuur zijn veel publicaties verschenen betreffende de constructie van zuurstofelectrodes. Een aantal heeft bijgedragen tot de uiteindelijke constructie van micro-electrodes voor de toepassing bij de pasgeborene, maar is nooit gebruikt voor arteriële metingen bij de mens omdat deze electrodes een te grote diameter hadden, niet of onvoldoende te steriliseren waren of te ingewikkeld van constructie waren (Severinghaus en Bradley, 1958; Kreuzer et al., 1960; Mancy, 1962; Fatt, 1964; Strauss et al., 1972; Eden et al., 1975; Jank et al., 1975).

Andere auteurs beschreven zuurstofelectrodes die wel voor intra-arteriële gebruik geschikt waren. Deze zijn voor dierexperimenteel onderzoek toegepast en een enkele maal bij volwassenen gebruikt om  $PaO_2$  te meten. Ook deze katheters waren door hun constructie niet geschikt om bij pasgeborenen gebruikt te worden (Johansen en Krog, 1959; Gleichmann en Lübbers, 1960; Tsao en Vadenay, 1960; Rooth et al., 1961; Kunze, 1964; Rybak, 1964; Oeseburg et al., 1968; Kimnich en Kreuzer, 1969; Niedrach en Stoddard, 1972; Brown et al., 1973; Bicher et al., 1973; Huxtable en Fatt, 1974; Maes, 1976).

De ontwikkeling van de continue arteriële  $PO_2$  meting bij de pasgeborene is van recente datum. In verband met de ver-

eiste microtechniek en de moeilijkheid om de zeer geringe stroom die in deze micro-electrodes ontstaat te kunnen versterken, werd de constructie van een micro-electrode voor de continue  $\text{PaO}_2$  meting bij de pasgeborene pas na 1970 beschreven. Het is in Engeland vooral de groep van Parker geweest welke veel aan de constructie van een dergelijke  $\text{PO}_2$  katheter heeft bijgedragen (Parker et al., 1974). Recent is hun katheter ook commercieel verkrijgbaar. De eerste klinische studie waarbij deze commerciële katheter werd toegepast is in 1976 beschreven (Conway et al., 1976). Een goede beoordeling is thans nog niet te geven. Van de door de groep van Parker zelf geconstrueerde electrode zijn meerdere goede resultaten beschreven (Parker en Soutter, 1975; Conway et al., 1976).

Van de reeds eerder genoemde I.B.C. electrode werden ook enkele klinische studies beschreven (Harris en Nugent, 1973; Strauss et al., 1974; Goehenjan et al., 1976). Deze sensor heeft een zeer slechte stabiliteit waardoor het uitgangssignaal in korte tijd sterk verloopt. Dit maakt frequente ijking noodzakelijk. Algemene toepassing van deze sensor is hierdoor niet mogelijk gebleken. Naast deze twee electrodes zijn nog enkele andere microsensors voor het gebruik bij pasgeborenen beschreven. Huch et al. (1972, 1973) beschreven een aantal intra-arteriële metingen bij gezonde pasgeborenen. Mogelijk door de ontwikkeling van de transcutane electrode door deze groep, is na genoemde publicaties niets meer over hun continue intra-arteriële meting verschenen. Meldrun et al. (1973) construeerden een microsensor welke goede "in-vitro" eigenschappen vertoonde, doch waarvan geen metingen bij pasgeborenen zijn beschreven. Goddard et al. beschreven in 1974 de ontwikkeling van een actieve loodcel als zuurstofelectrode, gebaseerd op het ontwerp van Parker et al. (1971). De responsietijd ( $T_{95}$ , zie hoofdstuk II.1.) van hun katheter werd door de auteurs voor researchdoeleinden te lang geacht (ongeveer 30 seconden). Het door Goddard et al. (1974) genoemde bezwaar van de te lange responsietijd

geldt in versterkte mate voor de Parker electrode, welke een responsietijd heeft die varieert van 30-90 seconden. Hierdoor is ook deze katheter ongeschikt voor researchdoeleinden, gezien de snelheid waarmee de  $\text{PaO}_2$ -veranderingen "in-vivo" kunnen optreden (zie hoofdstuk III). De klinische continue bewaking van de  $\text{PaO}_2$  is echter zeer goed mogelijk. Alle bovengenoemde zuurstofelectrodes zijn ingebouwd in French 5 (diameter 1.65 mm) katheters. Soms kan het nodig zijn een French  $3\frac{1}{2}$  (diameter 1.15 mm) katheter te gebruiken, wanneer de diameter van de arterie katheterisatie met een French 5 katheter niet toelaat. Door onoverkomelijke technische problemen is de constructie van een zuurstofelectrode voor de continue  $\text{PaO}_2$  meting in een French  $3\frac{1}{2}$  katheter tot nu toe niet mogelijk gebleken.

De indicatie om de navelarterie van de pasgeborene te katheteriseren wordt niet alleen gegeven door de noodzaak om  $\text{PaO}_2$  te meten. Andere indicaties zijn het toedienen van hypertone infuusvloeistoffen zoals bij kinderen met ernstige hypoglycaemie noodzakelijk is; het verrichten van wisseltransfusies bij hyperbilirubinaemie en ernstige sepsis; het meten van de arteriële bloeddruk en wanneer bij pasgeborenen het inbrengen van een perifeer infuus niet mogelijk is. Tegen het gebruik van navelkatheters bestaan echter ook bezwaren. Vooral de kans op thrombose en infectie wordt in de literatuur beschreven (Kittermann, 1970). Het infectiegevaar wordt groter wanneer de katheter langer dan 48 uur in de arterie blijft liggen. Dit is een belangrijk probleem. Het thrombosegevaar lijkt ons klinisch minder belangrijk. Wij zagen tot nu toe bij honderden patiënten met navelkatheters geen klinische verschijnselen van thrombose of complicaties van thrombose welke tot duidelijke afwijkingen bij de patiënt hebben geleid. Wel wordt bij pathologisch onderzoek van de overleden pasgeborene, waarbij gedurende lange tijd een katheter in de arteria umbilicalis heeft gelegen haast altijd thrombusvorming rond de kathetertip gevonden (Tyson et al., 1976). Over het klinisch belang van de

invloed van thrombusvorming op de  $\text{PaO}_2$  meting zijn ons geen studies bekend. De intra-arteriële  $\text{PaO}_2$  meting is een direkte meting en daardoor betrouwbaar. De meest ideale plaats om bij de pasgeborene de intra-arteriële  $\text{PaO}_2$  te meten, is in een arterie welke dezelfde  $\text{PaO}_2$  heeft als de arterie welke uiteindelijk de retina voorziet van zuurstof (arteria centralis retinae). Dit geldt onder andere voor de rechter arteria radialis. Deze bevat bloed uit de arteria carotis welke boven de ductus Botalli aftakt uit de aorta. Onder de ductus kan het bloed in de aorta armer aan zuurstof zijn dan boven de ductus door bijmenging van bloed afkomstig van het rechterhart via de ductus (zie Fig. 3), (rechts-links shunt door verhoogde pulmonale druk).

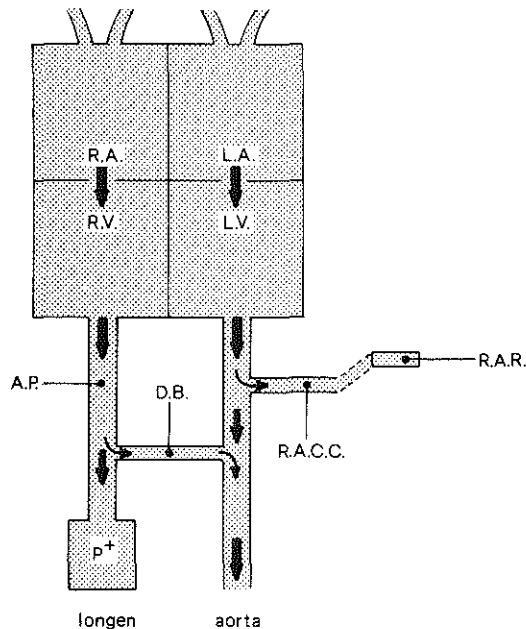


Fig. 3 Rechts-links shunt van de arteria pulmonalis (A.P.) naar de aorta bij verhoogde pulmonale druk ( $P^+$ ) via de ductus Botalli (D.B.). Het bloed van de linker ventrikel (L.V.) zal via de rechter arteria carotis communis (R.A.C.C.) de rechter arteria radialis (R.A.R.) bereiken zonder dat bijmenging met veneus bloed via de D.B. kan optreden.



Het verschil tussen de  $\text{PaO}_2$  in de rechter arteria radialis en de aorta, tot waar de navelarteriekatheter altijd wordt ingebracht, is in het algemeen gering, doch kan volgens de literatuur soms wel 10-25% bedragen (Nelson et al., 1963; Murdoch en Swyer, 1968; Robertson et al., 1968). Het is thans mogelijk om met behulp van een percutaan ingebrachte katheter intermitterend de  $\text{PaO}_2$  te bepalen van bloedmonsters welke via deze katheter uit de arteria radialis kunnen worden afgenomen. Het is echter niet uitgesloten dat binnenkort ook een continue meting van de  $\text{PaO}_2$  via de arteria radialis mogelijk zal zijn.

#### I.2.2. De transcutane $\text{PO}_2$ meting ( $\text{P}_{\text{tcO}_2}$ )

De transcutane  $\text{PO}_2$  meting geschiedt via de intacte en verwarmde huid. Door de huid te verwarmen ontstaat vasodilatatie van de huidcapillairen waardoor de zuurstof massaal uit het bloed in deze capillairen naar de op de huid bevestigde zuurstofelectrode kan diffunderen. De diffusie van zuurstof geschiedt dan via de vaatwand, de huid, de membraan van de electrode en de electrolytlaag onder de membraan. Hierdoor wordt de  $\text{PO}_2$  indirect weergegeven en is deze sterk afhankelijk van de bloeddoorstroming van de huidcapillairen en de diffusieweerstand van de huid. Bij patiënten met vasoconstrictie of shock kan de transcutane  $\text{PO}_2$  geen betrouwbare maat meer zijn voor de intra-arteriële  $\text{PO}_2$  (Goechenjan en Strasser, 1976; Jolly et al., 1976; Le Souef et al., 1977). Over de invloed van oedeem of emphyseem van de huid op de  $\text{P}_{\text{tcO}_2}$  ontbreken gegevens. De meest ideale plaats om  $\text{P}_{\text{tcO}_2}$  te meten is nog niet duidelijk. Frequentie verplaatsing (circa eens per drie uur) van de electrode is noodzakelijk daar anders de hoge temperatuur van de sensor ( $45^\circ\text{C}$ ) de diffusie-eigenschappen van de huid van de te vroeggeborene aan zou kunnen tasten of brandwonden zou kunnen veroorzaken (le Souef et al., 1977).

De voordelen van deze methode zijn duidelijk. Het is een niet bloedige methode met daardoor bij intact blijven van

de huid zeer gering infectiegevaar. De methode is in de praktijk eenvoudig toe te passen en kan over langere periodes gebruikt worden. Van de door Huch geconstrueerde electrode zijn enkele zeer goede klinische resultaten beschreven, vooral bij pasgeborenen met een goede circulatie (Huch et al., 1973A, 1973B, 1974; Fenner et al., 1975; Swanström et al., 1975; Peabody et al., 1976A, B; Dennhardt et al., 1976; Koppe en van Wering, 1977).

Van de door Eberhard en medewerkers geconstrueerde electrode, is nog maar zeer beperkte klinische informatie beschikbaar (Eberhard et al., 1976A; Messer et al., 1977), hoewel deze electrode wel commercieel verkrijgbaar is (Roche). Zeer recent verschenen twee publicaties over de constructie van een nieuwe transcutane  $PO_2$  sensor (Vestergaard, 1977; Friis-Hansen, 1977). Op de afdeling medische electronica van het Sophia Kinderziekenhuis is eveneens een transcutane  $PO_2$  electrode ontwikkeld. De "in-vitro" resultaten zijn veelbelovend en toepassing van deze electrode in het dierexperiment is recent beschreven (van 't Hof, 1977).

In verband met de zojuist genoemde bezwaren kan naar onze mening en die van anderen de  $P_{tCO_2}$  meting op dit moment geen volledige vervanging van de continue intra-arteriële  $PO_2$  meting betekenen (Huch et al., 1974; Fenner et al., 1975; Rooth, 1975; Eberhard, 1976A; Le Souef et al., 1977).

Het moge dan zo zijn, zoals Indyk in 1975 stelt, dat wij het tijdperk van de "externe monitoring" van bloedgaswaarden ingaan, voorlopig echter zullen de transcutane  $PO_2$  meting en de intra-arteriële  $PO_2$  meting elkaar eerder aanvullen dan uitsluiten. Naar ons idee zal bij een pasgeborene met zuurstoftherapie en met een slechte perifere circulatie waarbij vaak om andere, eerder genoemde redenen een navelkatheter nodig is, intra-arteriële  $PO_2$  bewaking dienen te geschieden, indien mogelijk continu. Verbetert de klinische toestand van de patiënt dermate dat de circulatie in de huid zich herstelt, dan zal de arteriekatheter, mits niet noodzakelijk voor andere doeleinden, verwijderd kunnen worden.

en zal men transcutaan de  $PO_2$  verder kunnen bewaken. Een kritisch klinisch gebruik van beide methoden, zal de prognose van de ernstig zieke pasgeborene met ademhalingsproblemen belangrijk kunnen verbeteren.

## Hoofdstuk II

### ONTWIKKELING EN CONSTRUCTIE VAN DE IN HET EIGEN ONDERZOEK GEBRUIKTE $PO_2$ KATHETER

#### II.1. Inleiding

Na de beschrijving van de "Clark"-electrode in 1956, hebben diverse onderzoekers geprobeerd een katheter voor de continue meting van de  $PaO_2$  bij pasgeborenen te construeren. Toch is pas zeer recent (1977) de eerste katheter voor de continue intra-arteriële  $PO_2$  meting commercieel beschikbaar gekomen. Dit heeft een aantal redenen.

Door de noodzakelijke microconstructie (diameter van de  $O_2$  electrode  $< 1.65$  mm), moeten hoge eisen gesteld worden aan het gebruikte materiaal betreffende geringe wateropname, alsmede aan de mechanische en elektrische eigenschappen.

Severinghaus en Bradley stelden in 1971 dat er op dat moment geen sensor beschikbaar was waarvan de elektrische verbindingsdraden voldoende waterdicht waren. Verder bestaat het nadeel dat door het steeds weer verkleinen van de constructie, de gebruikte materialen de kathode niet meer goed kunnen beschermen tegen het binnendringen van zuurstof- of watermoleculen waardoor een verkeerde  $PO_2$  meting het gevolg kan zijn.

Voor de toepassing bij pasgeborenen zal men de katheter van een lumen willen voorzien. Dit dient ruim genoeg te zijn voor het afnemen van bloedmonsters, infunderen van infuusvloeistoffen en het meten van de arteriële bloeddruk. Men dient dan nog eens extra hoge eisen te stellen aan het isolerend vermogen van de in dit lumen verlopende verbin-

dingsdraden van de electrode naar de electronische versterkingsapparatuur. Zelfs de geringste hoeveelheid water welke vanuit de in het lumen aanwezige vloeistof door de isolatielaag van de draden heen kan dringen, zal een foutieve  $\text{PO}_2$  meting veroorzaken. De eigenschappen van een zuurstofelectrode worden echter niet alleen door de kwaliteit van de constructie bepaald. De constructie dient gericht te zijn op de beoogde toepassing, daar de eigenschappen van de  $\text{O}_2$  sensor zeer sterk worden beïnvloed door de diameter van de kathode en het gebruikte membraan. Berkenbosch beschreef in 1975 hoe men bij de constructie rekening dient te houden met een aantal elkaar tegenwerkende factoren, waardoor men tot een compromis zal moeten komen om de juiste combinatie te vinden van kathode en membraanmateriaal. Deze factoren worden thans in het kort besproken:

Stroomsnelheid (flowafhankelijkheid,  $V_{\min.}$ ).

Iedere zuurstofelectrode zal door het reduceren van zuurstof deze zuurstof verbruiken. Hierdoor ontstaat rond de electrode in het bloed een gebied dat relatief arm is aan zuurstof waardoor een steeds lagere  $\text{PaO}_2$  gemeten zal worden als niet continu nieuwe zuurstoftoevoer plaatsvindt. De stroomsnelheid van het bloed, welke noodzakelijk is om evenveel zuurstof naar de electrode te vervoeren als door de electrode wordt verbruikt, noemt men de  $V_{\min.}$  Deze wordt als volgt door de membraan en de kathode beïnvloed:

$$V_{\min.} = \frac{c \cdot (P_m)^2}{X^2} \cdot d \quad (1)$$

In deze formule is  $P_m$  de permeabiliteit van de membraan voor gas,  $X$  de dikte van de membraan,  $d$  de diameter van de kathode en  $c$  een constante. Hieruit blijkt dat hoe groter de kathode en hoe groter de permeabiliteit voor  $\text{O}_2$ , hoe groter de flowafhankelijkheid is en dat bij dikke membranen een geringe flowafhankelijkheid bestaat door een geringere  $\text{O}_2$  consumptie van de sensor. Hieruit zou de constructie

van een kleine kathode met een dikke, voor zuurstof slecht permeabele membraan moeten volgen, wanneer men een sensor wil construeren welke een zeer geringe flowafhankelijkheid heeft.

#### Responsietijd (T)

Hieronder wordt verstaan de tijd die nodig is om een zeker deel van de waarde van een stapsgewijze aangebrachte verandering in de  $PO_2$  weer te geven. Hiervoor neemt men in het algemeen 95% van de totale waarde van deze verandering (T95):

$$T_{95} = 0.373 \frac{x^2}{D_m} \quad (2)$$

waarin  $D_m$  de diffusiecoëfficiënt van de membraan voor zuurstof is. De responsietijd is dus recht evenredig met het kwadraat van de membraandikte en omgekeerd evenredig met de diffusiecoëfficiënt van de membraan. Hieruit zou de constructie moeten volgen van een sensor met een dunne membraan en een grote diffusieconstante voor zuurstof als men wil beschikken over een korte responsietijd zoals bij de door ons beoogde toepassing vereist is (zie II.3.1.).

#### Gevoeligheid (S)

S is de hoeveelheid stroom (uitgedrukt per mm Hg  $PO_2$ ) welke door de sensor bij een zekere  $PO_2$  wordt geleverd. Deze ligt voor micro-electrodes in de grootte-orde van nano-ampères ( $10^{-9}$  A/mm Hg) en is als volgt afhankelijk van de membraan en de kathode:

$$S = \frac{c \cdot P_m}{X} \cdot a \quad (3)$$

waarin  $a$  het kathode-oppervlak voorstelt en  $c$  een constante. S, welke men ook de depolarisatiestroom zou kunnen noemen, is dus recht evenredig met de grootte van het kathode-oppervlak en de permeabiliteit van de membraan voor  $O_2$  en

omgekeerd evenredig met de dikte van de membraan.

#### Temperatuurinvloed

De gevoeligheid en de responsietijd zijn temperatuurafhankelijk doordat de permeabiliteit en de diffusiecoëfficiënt van de membraan voor zuurstof temperatuurafhankelijk zijn. De toename van de gevoeligheid en de afname van de responsietijd bedragen 2-5% per graad Celsius (Berkenbosch 1975), afhankelijk van het gebruikte materiaal. Ook binnen eenzelfde membraansoort bestaat weer verschil in temperatuurafhankelijkheid zodat bij iedere nieuwe sensor het aan te raden is de temperatuurafhankelijkheid opnieuw te bepalen (Schuler, 1966).

Het is duidelijk dat al deze afhankelijkheden tegenstrijdig zijn en dat een compromis gesloten moet worden dat bepaald wordt door het type meting dat vereist is. Voor toepassing bij pasgeborenen met ademhalingsproblemen zal de katheter een vrij korte responsietijd moeten hebben (zie II.3.1.) en een geringe flowafhankelijkheid dienen te bezitten. Aangezien de bloedsnelheid in de aorta bij de pasgeborene 3-10 cm/sec. bedraagt, zal de minimale flowafhankelijkheid minder dan 3 cm/sec. dienen te zijn. Voor onze sensor hebben wij deze gesteld op maximaal 1 cm/sec. Er zal een stroom moeten ontstaan welke met de huidige elektronische apparatuur zonder problemen kan worden gemeten en weergegeven.

#### Stabiliteit

De electrode zal een voldoende stabiliteit dienen te hebben. Hieronder wordt verstaan de mate waarin het uitgangssignaal onder gelijkblijvende omstandigheden van een ingestelde ijkwaarde gaat afwijken (drift). Deze afwijking wordt uitgedrukt in een bepaald percentage per tijdseenheid. De volgende factoren beïnvloeden de stabiliteit:

### Anode en kathode eigenschappen

Sawyer en Interrante (1961) en Lingane (1961) beschrijven dat platina als kathodemateriaal minder geschikt is voor een stabiele meting doordat inconstante reacties optreden van platina met zuurstof. Ook aan de anode treden reacties op met name met het elektrolyt, waar altijd KCl voor wordt gebruikt, eventueel in combinatie met andere elektrolyten en buffers. Hierbij treedt dan AgCl vorming op waardoor zowel het zilver als het chloor worden verbruikt. Vooral de AgCl vorming (halfcelvorming) zou met stabiliteitsverlies gepaard gaan (Grängsjö en Ulfendahl, 1962; Severinghaus en Bradley, 1971). Deze halfcelvorming gaat men voor een belangrijk deel tegen door de anode voor het meten te chloreren (Severinghaus en Bradley, 1971).

### Temperatuur en barometerstand

Afhankelijk van de gebruikte elektrode is de temperatuurinvloed 2-5% per graad Celcius. De invloed van de barometerstand kan als volgt worden weergegeven:

$$PO_2 = (P_{\text{bar}} - P_{H_2O}) \times \frac{cO_2}{100}$$

waarin  $P_{\text{bar}}$  = de barometerstand in mm Hg

$P_{H_2O}$  = de waterdampspanning in mm Hg

en  $cO_2$  = de concentratie zuurstof

### Het isolerend vermogen van de gebruikte materialen

Bij het doordringen van watermoleculen tot de anode- en kathodedraad zal een galvanische lekstroom ontstaan waardoor een onjuist elektrisch signaal gemeten wordt. Hierdoor wordt een te hoge  $PO_2$  gemeten.

### Verontreiniging van de membraan

Bij het gebruik van intra-arteriële katheters is thrombusvorming mogelijk (Kitterman, 1970). Hierdoor kan het diffusieproces van zuurstof van bloed naar de elektrode be-



moeilijk worden. Hierover zijn geen gegevens gebaseerd op systematisch onderzoek bekend.

#### Uitdroging van de electrode

Voor reductie van zuurstof aan een Pt kathode is water nodig. Dit water zal door de reductie verbruikt worden evenals door het verdwijnen van waterdamp door de membraan in een droog meetmilieu. Een constante watertoevoer of een voldoende hoeveelheid water achter de membraan is dus noodzakelijk (zie ook blz. 40).

#### II.2. Constructie van een PO<sub>2</sub> katheter zonder lumen, diameter 1.65 mm (Fr. 5) met gebruik van een electrolytoplossing

Mede aan de hand van de literatuurgegevens werd een aantal jaren geleden op het electronisch laboratorium in het Sophia Kinderziekenhuis begonnen met de constructie van een zuurstofelectrode voor de continue meting van de PaO<sub>2</sub> bij pasgeborenen met ademhalingsproblemen. Als een zuurstofelectrode voor het continu meten van de arteriële zuurstofspanning bij pasgeborenen, werd aanvankelijk in onze kliniek een micro-electrode (Fr. 5) ontwikkeld zonder lumen, met gebruik van electrolytoplossing (Jansen et al., 1977). Figuur 4 laat een lengtedoorsnede van deze sensor zien. Deze zuurstofsensoren werd voor het gebruik bij pasgeborenen op de tip van een navelarteriekatheter geconstrueerd. Als kathodemateriaal is een uitgegloeide platina draad (1) (doorsnede 50  $\mu$ ) in glas (2) ingesmolten en deze kathode is verbonden met een teflon geïsoleerde aansluitdraad (3) (HABIA UT 3607). Het geheel is gemonteerd in een holle cilindrische anode van zuiver zilver (4). De overblijvende ruimte tussen de kathode en anode wordt opgevuld met epoxyhars (5) (Araldite, Ciba AY 105). De kunsthars wordt gedurende 48 uur uitgehard bij 40°C.

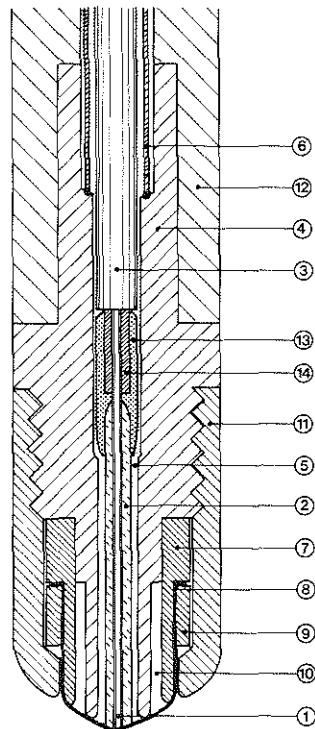


Fig. 4 Lengtedoorsnede van de PO<sub>2</sub> katheter zonder lumen met electrolytkamer (zie tekst pagina 33, 34)  
 1 platina, 2 glas, 3 teflon, 4 zilver, 5 epoxyhars,  
 6 anodedraad, 7, 9, 10, 11, kunststof (Delrin),  
 8 polypropyleenmembraan, 10 electrolyt, 12 katheterwand

Deze temperatuur is gekozen om te voorkomen dat verschil in uitzettingscoëfficiënt van de diverse materialen verschil in maat zou opleveren bij gebruik "in-vivo" bij 37°C, waardoor kruipsporen voor vocht het gevolg zouden kunnen zijn. Ook Key et al. (1970) bevelen voor de toepassing van araldite in PO<sub>2</sub> katheters het warm uitharden aan. Als aansluitdraad voor de anode gebruikt men het afschermmateriaal zoals dit wordt toegepast in Filotex miniatuur coaxiaal kabel 50 VMTX (6). De tip van de anode-kathode constructie

wordt sferisch gepolijst met Imperial lapping film 3M., type aluminiumoxide 0.3  $\mu$  en om de anode wordt een kamertje aangebracht, bestaande uit een kunststof busje van Delrin (7) met daaromheen een polypropyleen membraan 25  $\mu$  dik (8), op zijn plaats gehouden door een Delrin ringetje (9). Alvorens dit aan te brengen werd de inhoud van dit kamertje (ongeveer 5 nanoliter) gevuld met een electrolytoplossing (10). Deze constructie wordt op zijn plaats gehouden door middel van een Delrin schroefkap (11). Deze electrode wordt op een arteriekatheter (12) gemonteerd en hiermee zijn vele "in-vitro" metingen gedaan om de eigenschappen van de  $PO_2$  sensor vast te leggen (Jansen et al., 1977). De eigenschappen van deze sensor zijn:

gevoeligheid: 0.2 nA/mm Hg;

responsietijd: 15 sec. 95% aanwijzing;

stabiliteit: drift <2% in 24 uur (voor een  $PO_2$  van 150 mm Hg)

flowafhankelijkheid: <3% bij 0.5 cm/sec.

Behalve voor dierexperimenten werd de katheter ook klinisch toegepast. In navolging van Rooth (1961) en Oeseburg (1968) werd de katheter gebruikt bij het onderzoek naar shunts tijdens hartkatheterisatie van patiënten met een aangeboren hartafwijking. Ook werd een enkele "in-vivo" meting gedaan bij pasgeborenen met ademhalingsproblemen.

Voor meer algemene toepassing bij de pasgeborene bleken echter enkele overwegende bezwaren te bestaan. Allereerst is de constructie van deze katheter gecompliceerd. De katheter bestaat uit veel kleine onderdelen die bij het gereedmaken van de sensor voor gebruik een microscoop vereisen. Het droog steriliseren gedurende drie dagen (ethyleenoxide, bij 55°C) en het daarna droog opslaan van de katheter is bezwaarlijk, aangezien de electrolytvoorraad zo gering is, dat uitdroging van de sensor kan optreden. Bovendien heeft deze katheter geen lumen, waardoor andere toepassingen dan  $PO_2$  meting niet mogelijk zijn. De doorsnede van de zuurstofsensor is zo groot dat het gebruik van

een Fr. 3½ katheter als PO<sub>2</sub> katheter onmogelijk is. Huxtable et al. (1976) beschreven naar aanleiding van een onderzoek met proefdieren, dat bij kleine pasgeborenen (<1500 gram) het gebruik van een Fr. 5 katheter tot obstructie van de bloedstroom naar de benen aanleiding zou kunnen geven, zodat het gebruik van een Fr. 3½ katheter bij deze kinderen noodzakelijk kan zijn. Deze bezwaren maken de katheter ongeschikt voor het continu meten van de PaO<sub>2</sub> bij de pasgeborene. Nadat de sensor was gemonteerd op een hartkatheter (U.S.C.I. N.I.H. katheter) is de katheter bruikbaar gebleven voor cardiologische toepassing. Ook voor dierexperimenteel onderzoek is deze sensor zeer bruikbaar gebleken (Berkenbosch, Leiden, persoonlijke mededeling, 1977; Oeseburg, Groningen, persoonlijke mededeling, 1977).

### II.3. Constructie van een PO<sub>2</sub> katheter met lumen, diameter 1.65 mm (Fr. 5) of 1.15 mm (Fr 3½), zonder gebruik van een electrolytoplossing

Na de constructie van de hiervoor beschreven PO<sub>2</sub> katheter werd een begin gemaakt met de constructie van een PO<sub>2</sub> katheter welke geschikt moest zijn voor het continu meten van PaO<sub>2</sub> bij de pasgeborene. Deze katheter moet aan de volgende eisen voldoen.

#### II.3.1. Eisen waaraan de electrode moet voldoen

De electrode wordt ingebouwd in een arteriekatheter welke thans routinematig wordt gebruikt bij het katheteriseren van de navelarterie van zieke pasgeborenen. Hierdoor is het niet nodig dat aan de katheter speciale eisen worden gesteld. De vereiste steriliteit van de katheter wordt verkregen door gassterilisatie gedurende drie dagen. De electrode wordt niet op doch in de katheterpunt ingebouwd, waardoor geen losse onderdelen van de electrode in de bloedbaan van de patiënt kunnen komen. De navelarterie van een zeer kleine te vroeggeborene kan een dermate kleine diameter hebben,

dat een Fr. 5 katheter niet gebruikt kan worden. De  $PO_2$  electrode moet dus zo geconstrueerd worden, dat deze in te bouwen is in een Fr.  $3\frac{1}{2}$  katheter. De katheter moet voorzien zijn van een lumen om bloed af te kunnen nemen voor diverse bepalingen en voor het infunderen van infuusvloeistoffen. Doordat de arteria umbilicalis met een scherpe bocht naar de arteria iliaca verloopt, moet het niet buigzame deel van de electrode zo kort mogelijk zijn.

Zoals beschreven in formule (2) (blz. 30) is de responsietijd van de electrode recht evenredig met het kwadraat van de membraandikte. De keuze van de membraandikte bepaalt dus voor een belangrijk deel binnen welke tijd de electrode de veranderingen van de  $PaO_2$  kan weergeven. De gewenste responsietijd zal bij voorkeur zodanig dienen te zijn dat de  $PaO_2$  veranderingen bij de pasgeborene volledig worden gevolgd. Over de aard van deze veranderingen in de  $PaO_2$  bij de zieke pasgeborene bestaat onvoldoende informatie. Dat er snelle veranderingen optreden staat wel vast (Conway et al., 1976; Dangman et al., 1976) waardoor wij als eis hebben gesteld dat de electrode een zo kort mogelijke responsietijd moet hebben zonder dat de flowafhankelijkheid te groot wordt (zie blz. 31). Traag reagerende electrodes zullen beter dienst kunnen doen als bewaking van de  $PO_2$ -waarde op langere termijn ("trend" bewaking), terwijl met een snelle electrode mogelijk snel optredende fenomenen bestudeerd kunnen worden welke thans nog onbekend zijn. De stroomsterkte welke gemeten wordt in een stikstofomgeving (reststroom) moet minder zijn dan 0.5 nano-ampère ( $\omega < 10$  mm Hg). Aangaande de stabiliteit van de electrode wordt gesteld dat de "in-vitro" drift per 24 uur maximaal 10% van de uitgangswaarde mag bedragen. Aangezien de meeste intra-arteriële katheters bij de patiënten niet langer dan vier dagen in de aorta blijven, moet het gebruikte materiaal gedurende minimaal vier dagen geen water doorlaten waardoor lekstromen zouden kunnen ontstaan. Aangezien bij bloedig meten de katheter slechts bij één patiënt gebruikt wordt en

de katheter dus maar voor één meting geschikt is, mag de constructie niet te ingewikkeld en te duur zijn.

Om de katheter gedurende 3 dagen bij 55°C te kunnen steriliseren en daarna over langere tijd te kunnen bewaren is een grote hoeveelheid electrolyt in oplossing nodig ter voorkoming van uitdroging. Bij gebruik van micro-electrodes zal dit per definitie niet mogelijk zijn. Parker (1971) brengt electrolytkristallen tussen de electrode en de membraan. Deze werden bij eerdere metingen opgelost door de katheter voor de meting in hete stoom te houden. De huidige Parker electrode bezit een membraan welke goed permeabel is voor water. De electrolytkristallen worden tijdens de "in-vivo" meting opgelost door diffusie van water uit het bloed naar de electrode. Dit proces neemt ongeveer twee uur in beslag. De I.B.C. draad electrode (Harris en Nugent, 1973) is met een kunststof membraan geconstrueerd (Hydron) welke electrolyten doorlaat waardoor geen aparte electrolytoplossing binnen de membraan behoeft te worden aangebracht.

Met enkele nu te beschrijven "in-vitro" proeven is geprobeerd het "electrolyt probleem" zo op te lossen dat sterilisatie en bewaren mogelijk zouden kunnen zijn.

### II.3.2. Enkele "in-vitro" onderzoeken naar de invloed van water, electrolytoplossingen en de aard van de membraan

In de literatuur betreffende de constructies van intravasculaire PO<sub>2</sub> katheters, wordt slechts zeer oppervlakkig ingegaan op kwaliteitseisen van de gebruikte materialen. Bij het construeren van microkatheters welke moeten voldoen aan bovengenoemde eis dat geen water door de kathode afscherming heen mag gaan, worden de hoogste eisen aan de waterdichtheid van de isolatiematerialen gesteld. Vele kunststoffen, kunstharsen en andere materialen zijn door ons getest, wat veel tijd in beslag heeft genomen.

Ook over de aard van de gebruikte electrolytoplossingen is niet veel bekend. Sinds Clark in 1956 zijn "Clark"-electrode met gebruik van electrolytoplossing construeerde, wordt van electrolyt gebruik gemaakt. Bijna altijd wordt een gebufferde KCl oplossing gebruikt, met bij iedere beschreven nieuwe  $\text{PO}_2$  sensor een nieuwe samenstelling. Hahn et al. (1975) beschreven in een uitgebreide studie de reacties welke aan de platina kathode kunnen optreden onder invloed van zuurstof in een oplossing met een hoge pH (11.2). Zij concludeerden dat bij het gebruik van oplossingen met een hoge pH een breed plateau in het polarogram wordt verkregen, een grote stabiliteit en een grote stroomsterkte bij de lagere polarisatiespanningen (zie ook III.1.). Omdat geen eensluidendheid in de literatuur heerst over de te gebruiken electrolytoplossing bij de constructie van een  $\text{PO}_2$  katheter, werd in het elektronisch laboratorium een macro-sensor geconstrueerd ten behoeve van "in-vitro" proeven, welke meer inzicht dienden te verschaffen in de werking van een  $\text{PO}_2$  sensor. Deze macro- $\text{PO}_2$  sensor bestond uit een 50  $\mu$  dikke, met glasbeklede, platina kathode en een zilveren, busvormige anode hieromheen. Als membraan werd gekozen voor polypropyleen vanwege de gunstige ervaringen met de eerder geconstrueerde sensor (II.2). Deze membraan werd met een nylon ring om de electrode gespannen. Als electrolytoplossing werd gebruik gemaakt van radiometer electrolyt (pH 7) met de volgende samenstelling (Severinghaus en Bradley, 1971):

0.47 molair fosfaat (pH = 7)

0.134 molair KCl

verzadigd met AgCl.

Voordat de membraan over de electrode werd gespannen werd de tip van de sensor gedompeld in deze electrolytoplossing en gedurende 12 uur gedroogd in de oven, waarna zich electrolytkristallen onder de membraan bevonden. Het polypropyleen heeft de volgende doorlaatbaarheid voor zuurstof en waterdamp:

waterdoorlaatbaarheid: 8-10 g/m<sup>2</sup> 24 uur bij een  
relatieve vochtigheid van  
90% en 38 graden Celsius.

zuurstofdoorlaatbaarheid: 3000 ml/m<sup>2</sup> 24 uur bij 25  
graden Celsius en 760 mm Hg.

Deze waarden kunnen door het mechanisch uitrekken van de  
membraan over de electrode wel tot het tienvoudige oplopen.  
Met deze katheter werden een aantal waarnemingen gedaan.

#### De invloed van water

Omdat een PO<sub>2</sub> katheter bij de reductie van zuurstof water  
verbruikt en bovendien water door de meeste kunststof mem-  
branen verloren kan gaan, is geprobeerd inzicht te krijgen  
in de betekenis van water bij het functioneren van de zuur-  
stofelectrode. Hiertoe werd de katheter zonder electrolyt  
geassembleerd en in een watervrije oplossing van paraffine  
geplaatst (zie Fig. 5).

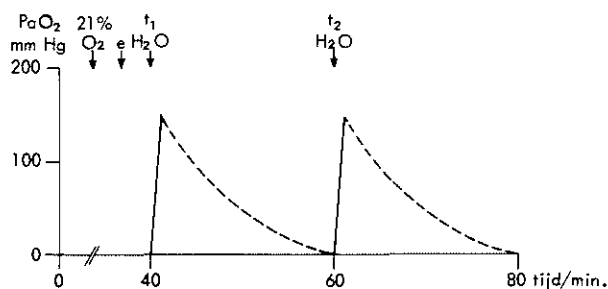


Fig. 5 Het meten van de PO<sub>2</sub> in paraffine om de invloed  
van water aan te tonen. Op tijdstip t<sub>1</sub> wordt aan  
het electrolytpoeder (e) water toegevoegd, waarna PO<sub>2</sub>  
gemeten kan worden. De PO<sub>2</sub> daalt in 20' geleidelijk  
tot nul, waarna op t<sub>2</sub> weer water wordt toegevoegd.

De polarisatiespanning bedroeg -700 millivolt, de tempera-  
tuur van de paraffine werd in een thermostatisch geregeld



waterbad op 37°C gehouden. Onder deze omstandigheden kon geen PO<sub>2</sub> worden gemeten. Vervolgens werd de paraffine oplossing met lucht verzadigd waarna evenmin PO<sub>2</sub> gemeten kon worden. Hierna werd gevriesdroogde radiometer electrolytpoeder (pH 8.5) tussen de membraan en de kathode aangebracht en weer in de luchthoudende paraffine oplossing gehangen: er was geen PO<sub>2</sub> meetbaar. Pas nadat aan dit electrolytpoeder enkele nanoliters water werden toegevoegd, ging een stroom lopen. Deze daalde geleidelijk totdat na 20 minuten geen PO<sub>2</sub> meer meetbaar was en pas na opnieuw toevoegen van water weer gemeten kon worden. Uit deze proef bleek dat een geconcentreerde electrolytoplossing de werkingsduur van de sensor niet kan verlengen als niet voldoende water aanwezig is. Zeker als in droge gassen wordt gemeten, is óf een ruime hoeveelheid electrolytoplossing óf een constante toevoer van water noodzakelijk.

#### Het meten van PO<sub>2</sub> met verschillende electrolytoplossingen

Mancy et al. toonden in 1962 aan, dat de gevoeligheid van hun galvanische PO<sub>2</sub> electrode bij gebruik van KOH als electrolytoplossing boven een KOH concentratie van 0.05 M/L niet meer toenam. Behalve het door Hahn et al. (1975) beschreven gunstig effect van een hoge pH op de gevoeligheid en stabiliteit van een zuurstofelectrode, is over de invloed van de pH en de electrolytconcentratie op de PO<sub>2</sub>, gemeten door een platina/zilver electrode, weinig bekend. Om deze invloed van de pH na te gaan werd het volgende experiment gedaan:

De electrolytkamer van de in II.2. beschreven sensor werd achtereenvolgens met gedemineraliseerd water, respectievelijk met drie oplossingen gevuld, elk met een verschillende pH waarde. De PO<sub>2</sub> werd gemeten in met lucht verzadigd water van 37 graden Celsius.

	aqua demi	Ringers	Radio- meter	"Hahn"- oplossing
pH	5.5	6.0	7.0	11.2
Stroomsterkte nA/mm Hg ( % PO <sub>2</sub> )	1.40x10 <sup>-2</sup> (PO <sub>2</sub> 125)	1.62x10 <sup>-2</sup> (PO <sub>2</sub> 205)	1.50x10 <sup>-2</sup> (PO <sub>2</sub> 188)	1.60x10 <sup>-2</sup> (PO <sub>2</sub> 200)

Tabel I De PO<sub>2</sub> van met lucht verzadigd water van 37°C welke werd gemeten met respectievelijk gedemineraliseerd water en drie oplossingen met verschillende pH in de electrolytkamer. De meting vond plaats bij een barometerstand van 760 mm Hg en werd met eenzelfde versterkingsfactor uitgevoerd. (niet gecalibreerd op 150 mm Hg).

In tabel I zien we de gemeten stroomsterkte met gedemineraliseerd water pH 5.5, met Ringers pH 6.0, met radiometer-electrolyt pH 7.0 en met een electrolytoplossing pH 10.5. De versterking was tijdens alle metingen identiek. Met water werd de minste stroom gemeten, met Ringers en met de electrolytoplossing 11.2, de grootste. Om de invloed van de electrolytconcentratie op de stroomsterkte na te gaan, werd het volgende experiment gedaan (tabel II).

KCl concentratie (mmol/L)	Stroomsterkte (nA/mm Hg)
0	1.20 x 10 <sup>-2</sup>
1	1.30 x 10 <sup>-2</sup>
25	1.42 x 10 <sup>-2</sup>
50	1.42 x 10 <sup>-2</sup>
100	1.43 x 10 <sup>-2</sup>

Tabel II De invloed van water en vier verschillende concentraties KCl in de electrolytkamer van de zuurstofelectrode op de stroomsterkte welke door de zuurstofelectrode wordt geleverd. Gemeten wordt in met lucht verzadigd water van 37°C. De pH van de electrolytoplossingen is gelijk (pH = 5.5). De versterkingsfactor is eveneens gelijk.

Onderzocht werd de invloed van water respectievelijk vier verschillende KCl concentraties in de electrolytkamer op de stroomsterkte. De eerste oplossing bevatte 1.0 mmol KCl/L, de tweede 25 mmol/L, de derde 50 mmol/L en de vierde 100 mmol/L. Hiertoe werd gebruik gemaakt van gedemineraliseerd water waarin geen K of Cl ionen konden worden aangetoond en een 10% KCl oplossing. Bij herhaling werden de bevindingen van Mancy et al. (1962) bevestigd, namelijk dat de stroomsterkte niet evenredig toeneemt bij toenemende electrolytconcentraties. Opvallend was dat met water zonder aantoonbare electrolythoeveelheden  $PO_2$  kon worden gemeten en dat de daarbij ontwikkelde stroomsterkte ( $1-2 \times 10^{-2}$  nA per mm Hg) via de gebruikte elektronische meetapparatuur goed kon worden weergegeven.

Met deze experimenten werd waarschijnlijk gemaakt dat de door de electrode geleverde stroom niet evenredig toeneemt met de hoogte van de pH en de sterkte van de electrolytconcentratie.

#### Onderzoek naar de aard van de membraan

Met voorgaande experimenten werd aangetoond dat voor het continu meten van de  $PO_2$  een voldoende hoeveelheid water essentieel is en dat dit water in staat is om de stroom, die onder invloed van zuurstofreductie aan de kathode ontstaat, te geleiden. Aangezien er in microkatheters geen ruimte is voor een aanzienlijke hoeveelheid water, moet gezocht worden naar een kunststof welke goed doorlaatbaar is voor water zodat, wanneer in bloed wordt gemeten, voldoende water in de electrode komt. In de literatuur wordt echter meestal het gebruik van hydrofobe membranen zoals teflon, polyethyleen, polypropyleen beschreven. Men gebruikt deze vooral bij grotere  $PO_2$  sensors waarbij men over een ruime hoeveelheid electrolytoplossing beschikt. Door het gebruiken van deze membranen voorkomt men uitdroging bij droge opslag of waterdampverlies door de membraan bij meting in droge gassen. Bartels en Reinhardt beschreven

in 1961 de toepassing van een sterk hydrofiele membraan, polystyreen, welke ook door Rooth in 1961 werd gebruikt. Opvallend was dat deze auteur de anode op de huid van de patiënt aanbracht. De membraan bedekte dus alleen de kathode. De gemeten stroom ( $\varnothing$  PaO<sub>2</sub>) moest derhalve van de intra-arteriële kathode via de membraan, het bloed en de weefsels, naar de anode geleid worden. Onder de op de huid bevestigde anode was een electrolythoudende cellophaanlaag aangebracht voor een betere stroomgeleiding. Ook Parker en zijn groep (1971) gebruiken bij de door hun geconstrueerde katheter polystyreen als membraan, maar brengen electrolytkristallen achter de membraan aan, welke "in-vivo" oplossen door waterpassage via de membraan vanuit het bloed van de patiënt. Door Rooth werd dus op een heel andere manier van polystyreen gebruik gemaakt dan door Parker. Hierdoor komt de vraag op of polystyreen misschien ionen doorlaat, zoals hydron, waardoor van een geheel ander meetprincipe gebruik wordt gemaakt dan wanneer men een membraan zou gebruiken welke geen ionen zou doorlaten. Om na te gaan of polystyreen permeabel is voor Na, K of Ca ionen werden door ons de volgende experimenten uitgevoerd. De eerste proef was als volgt (Fig. 6): Over een holle glazen buis werd een dikke polystyreenmembraan aangebracht. Deze buis werd in een plastic bak met gedemineraliseerd water gehangen en boven de membraan werd een vloeistofkolom van Ringerse electrolytoplossing aangebracht. In het water werd een negatief gepolariseerde kathode (-1000 mV) gehangen en in de Ringerse oplossing de referentie-electrode. Er werd na 2 minuten een zeer geringe stroom (0.1-1 nano Ampère) door de membraan gemeten die geleidelijk toenam gedurende de 5 dagen dat gemeten werd. Tegelijk werd tweemaal per dag vanaf het begin van de proef de concentratie Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> in het water gemeten. Deze concentraties bleven gedurende de gehele periode onmeetbaar laag.

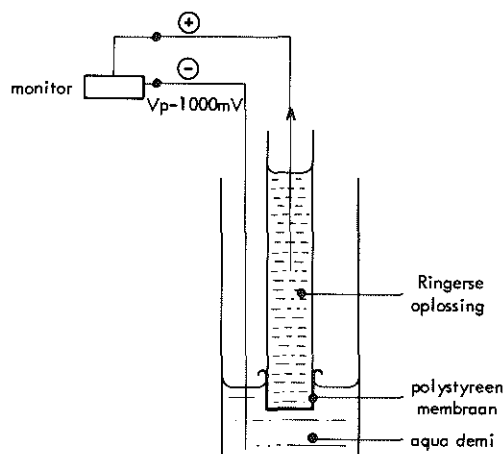


Fig. 6 Meetopstelling waarmee werd aangetoond dat polystyreen permeabel is voor een electronenstroom, zonder dat permeabiliteit voor Na, K of Ca-ionen kon worden aangetoond (zie tekst blz. 44).

Het lijkt dus aannemelijk dat polystyreen geen Na, K en Ca ionen in door ons laboratorium meetbare hoeveelheden doorlaat, maar wel andere ionen, vermoedelijk  $H^+$  en  $OH^-$  ionen. Mogelijk dat tijdens de proef vanuit de glazen buis zeer geringe hoeveelheden NaCl zijn vrijgekomen waardoor de stroom iets is toegenomen. Ook het experiment van Rooth et al. in 1961 wees op een stroomgeleiding door polystyreen. De volgende proef illustreert eveneens dat polystyreen geen kwantitatief belangrijke hoeveelheden Na, K of Ca-ionen kan doorlaten. Een glazen staaf met een platina electrode en een zilveren anode werd allereerst zonder membraan in gedemineraliseerd water respectievelijk een Ringerse oplossing gehangen. Zowel het water als de Ringerse oplossing waren verzadigd met 21%  $O_2$ . Tijdens de meting in de Ringerse oplossing ontstond een stroom die 50% groter was dan de stroom welke tijdens de meting in het gedemineraliseerde water

ontstond. Dit verschil verdween wanneer dezelfde proef werd herhaald met een polystyreen membraan over de kathode en anode, waarbij de gemeten stroomsterkte dezelfde was als tijdens de meting in gedemineraliseerd water.

Hierdoor werd lekkage van belangrijke hoeveelheden electrolyt door de membraan of tussen de membraan en de glazen wand van de electrode onwaarschijnlijk.

Uit de eerder beschreven proeven werd ons duidelijk dat watertoevoer essentieel is voor een permanente werking van een zuurstofelectrode. Daarnaast leek water eveneens geschikt om, in plaats van electrolytoplossing, als stroomgeleider in onze zuurstofelectrode te fungeren, waardoor de eerder beschreven "electrolytproblemen" zouden zijn opgelost. Gebruikt men polystyreen als membraan, dan beschikt men over een kunststof welke 50 x zo sterk permeabel is voor water als polypropyleen. Op grond van de zojuist beschreven proeven, werd besloten een  $\text{PO}_2$  sensor te construeren met een platina kathode, zilveren anode, en een polystyreen membraan zonder dat een electrolyt in welke vorm dan ook door ons extra werd toegevoegd. Hierbij zullen de volgende reacties aan de kathode en anode kunnen optreden: Bij de kathode:  $\text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O} + 4\text{e} \rightarrow 4\text{OH}^-$   
Bij de anode :  $4\text{Ag} + 4\text{OH}^- \rightarrow 4\text{AgOH} + 4\text{e} \rightarrow 2\text{Ag}_2\text{O} + 2\text{H}_2\text{O}$ . Hierbij treedt dus niet de klassieke halfcelvorming  $\text{Ag}/\text{AgCl}$  op in aanwezigheid van  $\text{KCl}$ , maar de halfcelvorming  $\text{Ag}/\text{Ag}_2\text{O}$ . (zie ook Barendregt, 1965). Het grote voordeel zou kunnen zijn dat deze electrode bij voldoende watertoevoer zich zelf kan onderhouden, in tegenstelling tot de klassieke electrolythoudende electrode waarbij door  $\text{AgCl}$  vorming de chloorvoorraad uitgeput kan raken indien deze niet wordt aangevuld.

### II.3.3. De in het eigen onderzoek gebruikte katheter: constructie en eigenschappen

De sensor is opgebouwd uit een platina kathode met een gedefiniëerd oppervlak, bedekt door een polystyreen membraan

om te voorkomen dat biologische verontreinigingen het electrode-oppervlak kunnen beïnvloeden. De opbouw van de sensor is als volgt (Fig. 7):

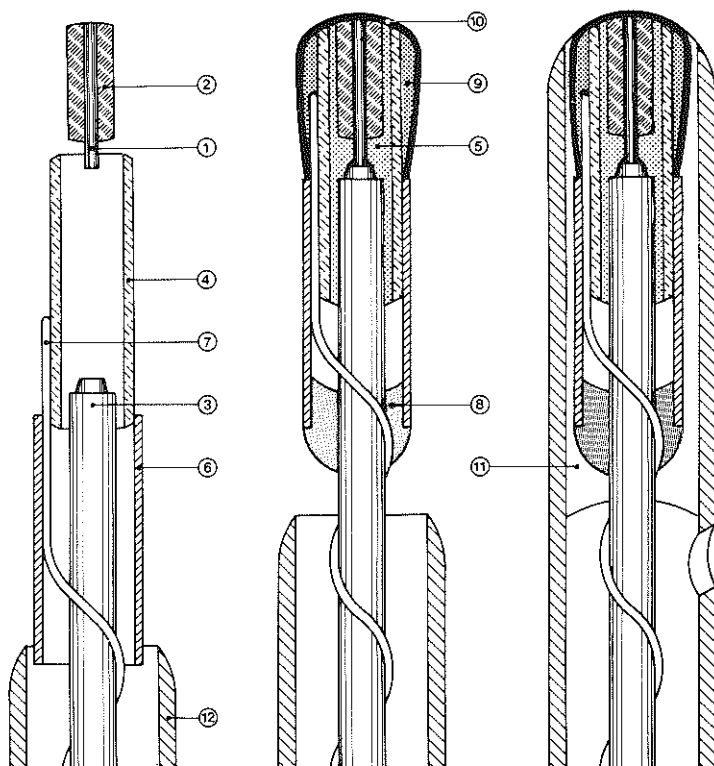


Fig. 7 Van links naar rechts is de constructievolgorde van de zuurstofelectrode met lumen en zonder electrolyt aangegeven. 1 platinadraad, 2 glas, 3 teflondraad, 4 glazen capillair, 5 epoxyhars, 6 nylon buisje, 7 wikkeldraad, 8 silicone compound, 9 zilververf, 10 membraan, 11 PVC lijm, 12 katheter.

Een platinadraad, 100  $\mu$  dik, (1) wordt over een lengte van ongeveer 2.5 mm in een omgeving van 1200°C uitgegloeid waardoor de zich in het platina bevindende gassen vrijkomen. Dit uitgegloeide platinadeel wordt in een gesmolten glasdruppel (2) voorzien van een ongeveer 100  $\mu$  dikke glaslaag. Daarna wordt dit met glas bedekte platina draadje langzaam

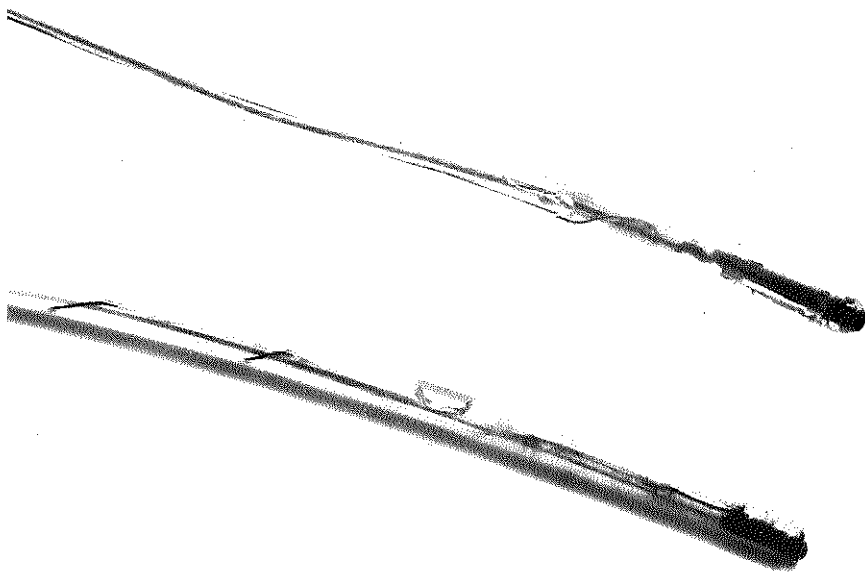


Fig. 8B Detailopname van de  $PO_2$  electrode ingebouwd in een katheter Fr. 5 (onder) en Fr.  $3\frac{1}{2}$  (boven).

op  $37^\circ C$  gehouden, zodat bij dezelfde temperatuur als "in-vivo" gemeten wordt. De 95% responsietijd van de electrode wordt bepaald door de katheter vanuit het met stikstof verzadigde water zo snel mogelijk over te plaatsen in het met lucht verzadigde water, nadat de katheter allereerst hierin bij een  $V_p$  van  $-700$  mV op  $150$  mm is gecalibreerd. De tijd welke nodig is om 95% van het verschil in  $PO_2$  tussen het stikstof en luchtmilieu ( $143$  mm) aan te geven is de 95% responsietijd. De "in-vitro" eigenschappen zijn als volgt:

Stroomsterkte:  $2.5 - 7.0 \times 10^{-2}$  nA/mm Hg (afhankelijk van de gebruikte membraandikte).

Temperatuurgevoeligheid: 1-3% per graad Celcius

$CO_2$  gevoeligheid: geen

Flowafhankelijkheid:  $V_{min.} < 2\%$  bij  $1$  cm/sec.



Responsietijd:  $T_{95}$ : 10-20 seconden (afhankelijk van de membraandikte)

Stabiliteit: drift: 10% per 24 uur (op  $PO_2$  niveau van 150 mm Hg)

Polarogram: zie figuur 9

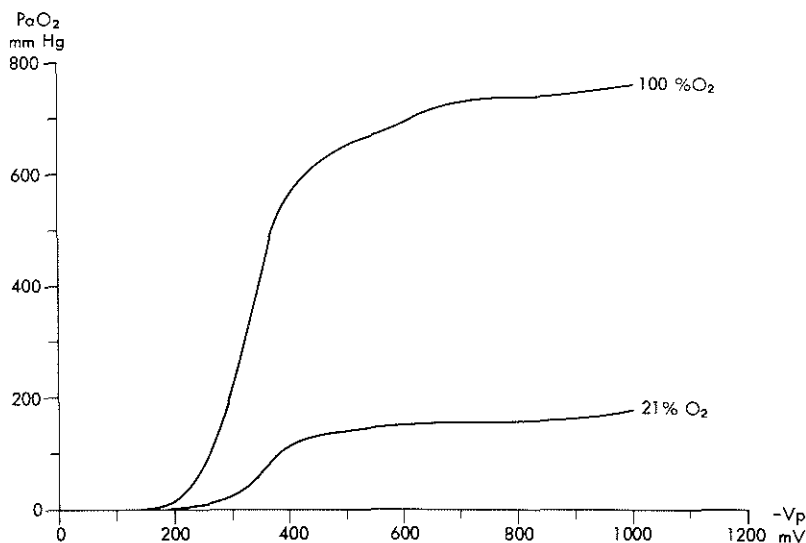


Fig. 9 Polarogram bij 21% en 100% zuurstof van de door ons geconstrueerde zuurstofelectrode zonder electrolyt, nadat de electrode in met lucht verzadigd water van  $37^\circ C$  bij een  $V_p$  van  $-700$  mV op 150 mm Hg is gecali-breerd.

#### Invloed van sterilisatie

Nadat gecontroleerd is of de bovengenoemde eigenschappen gedurende minimaal vier dagen gehandhaafd bleven, werd de katheter bij  $55^\circ C$  gesteriliseerd in ethyleenoxide. Het sterilisatieproces neemt 72 uren in beslag waarbij de katheter allereerst gedurende enkele uren aan ethyleenoxide wordt blootgesteld. Vervolgens wordt de katheter gedurende twee dagen droog opgeslagen onder negatieve druk om de ethyleenoxide uit het materiaal te laten ontsnappen. Hierna werden

alle bovengenoemde eigenschappen opnieuw gecontroleerd, waarbij de stroomsterkte bij alle katheters 30%-50% minder bleek te zijn dan de stroomsterkte welke voor de sterilisatie werd gemeten. De andere eigenschappen bleven constant. Ook het polarogram werd nagemeten, waarbij bleek dat voor de "in-vivo" metingen dezelfde polarisatiespanning kan worden aangehouden als vóór de sterilisatie werd vastgesteld (Fig. 10).

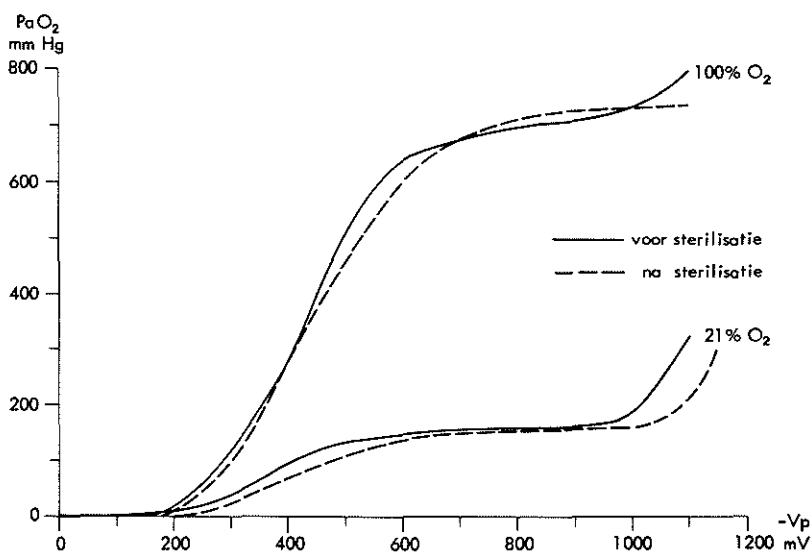


Fig. 10 Het polarogram van de in het eigen onderzoek geconstrueerde electrode vóór (—) en na (----) sterilisatie.

## Hoofdstuk III

### HET "IN-VIVO" ONDERZOEK MET DE DOOR ONS GECONSTRUEERDE KATHETER

#### III.1. Beschrijving van de meetopstelling voor "in-vivo" meting met de PO<sub>2</sub> katheter en een extracorporaal ijksysteem

Door reductie van zuurstof aan een gepolariseerd platina-oppervlak ontstaat aan een zuurstofelektrode een elektronenstroom van zeer geringe sterkte (nano-ampères). Deze stroom wordt door een versterker gemeten als een spanningsverschil over een weerstand waarna via een digitale voltmeter dit spanningsverschil kan worden weergegeven. Dit spanningsverschil is evenredig met de hoeveelheid zuurstof welke aan de kathode gereduceerd wordt. Het verband tussen de geleverde spanning en de stroomsterkte wordt gegeven door de wet van Ohm:  $V = I \cdot R$ . ( $V$  = spanning;  $I$  = stroomsterkte en  $R$  = weerstand). Om bij een stroomsterkte van  $10^{-9}$  Ampère een spanningsverschil van enkele millivolts over de meetweerstand te verkrijgen, dient deze weerstand in de orde van grootte van  $10^6$  Ohm te zijn (Megaohm). Hierdoor moeten aan de kwaliteit van de versterker zeer hoge eisen gesteld worden. Voor dit onderzoek werd een speciale versterker (oxygen tension meter, Skalar, Delft) geconstrueerd welke aan bovengestelde eisen kon voldoen (Fig. 11). Voor een meer gedetailleerde beschrijving van deze versterker, wordt verwezen naar het proefschrift van van 't Hof (1977). De ingang van deze versterker is "optisch" geïsoleerd waardoor een maximale elektrische veiligheid voor de patiënt wordt verkregen.

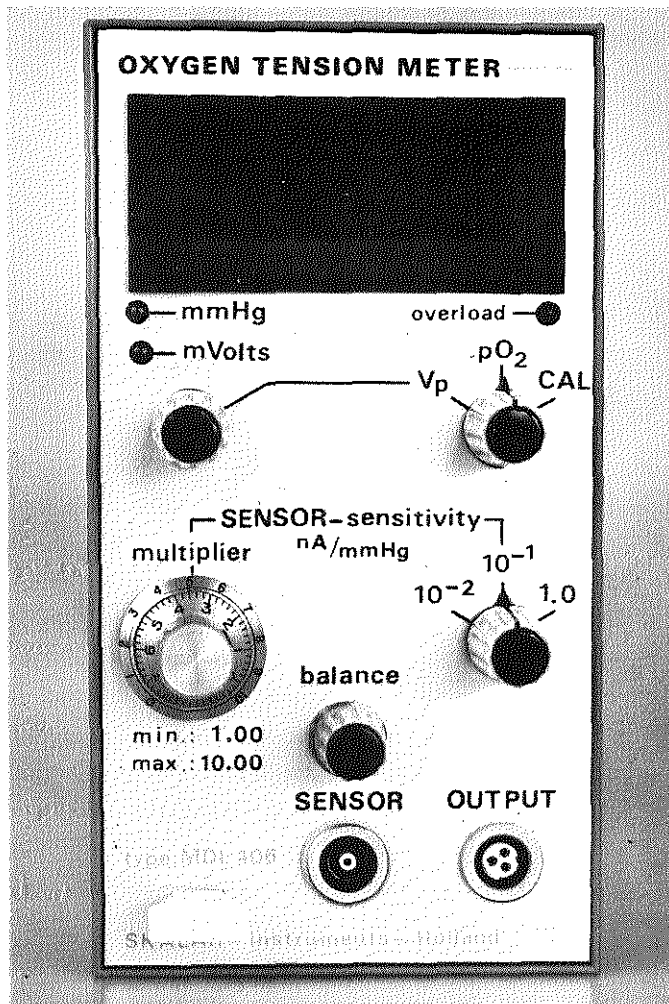


Fig. 11  $\text{PO}_2$  versterker met direkte aflezing van de gevoeligheid.

De door de zuurstofelectrode geleverde stroom kan direkt worden afgelezen en wordt uitgedrukt in nano-ampères per mm Hg. In figuur 12 wordt de meetopstelling schematisch weergegeven.

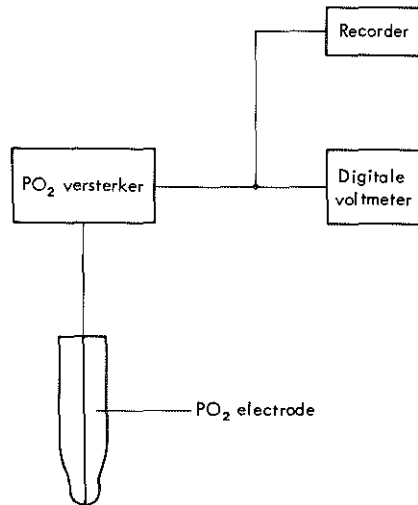


Fig. 12 Schematische weergave van de meetopstelling voor de "in-vivo" metingen.

#### Het extracorporale ijksysteem

De ontwikkeling van zuurstofelectrodes voor de continue meting van de  $\text{PaO}_2$  bij pasgeborenen is van recente datum. Zowel de transcutane electrode als de intra-arteriële electrode worden in het algemeen bij metingen bij patiënten op hun betrouwbaarheid gecontroleerd aan de hand van vergelijkende  $\text{PaO}_2$  waarden van intermitterend afgenomen bloedmonsters. De door ons ontwikkelde  $\text{PO}_2$  katheter is voorzien van een lumen, waardoor bloedmonsters voor deze vergelijkende  $\text{PaO}_2$  bepalingen kunnen worden afgenomen. Het ijken van de door de eigen katheter gemeten  $\text{PaO}_2$  waarde heeft echter zijn bezwaren. Allereerst kan bij kleine pasgeborenen het intermitterend afnemen van bloedmonsters (0.5 - 1.0 ml per keer) op den duur met een voor deze kinderen aanzienlijk bloedverlies gepaard gaan. Hierdoor is men beperkt in het aantal vergelijkende  $\text{PaO}_2$  bepalingen. Daarnaast zijn er een aantal factoren welke deze ijking ongunstig beïnvloeden.

Tijdens het transport van het bloedmonster van de patiënt naar het laboratorium kan een lagere zuurstofspanning ontstaan tengevolge van zuurstofconsumptie door leucocyten en erythrocyten, als dit bloedmonster niet ijsgekoeld getransporteerd wordt (wat vaak niet gebeurt). Wordt het bloedmonster in een injectiespuit van polyvinylchloride (PVC) vervoerd, dan kan via dit PVC zuurstofuitwisseling met de omringende lucht plaatsvinden. Vaak ook worden bij het afnemen van bloedmonsters kleine luchtbelletjes mee aangezogen, waardoor eveneens een foutieve  $\text{PaO}_2$  waarde gemeten zal worden. In ons laboratorium wordt de  $\text{PaO}_2$  bepaald met een "Instrumentation Laboratories", type 613. De ijking van deze  $\text{PO}_2$  electrode gebeurt met gebufferde oplossingen met een zuurstofconcentratie van 0% en 75%. De ijking wordt gecontroleerd met behulp van vloeistoffen met een bekende  $\text{PO}_2$  ("General Diagnostics"). De diffusieweerstand van zuurstof in bloed is echter groter dan in water of in gas. Hierdoor zal dezelfde  $\text{PaO}_2$  in de ijkoplossing hoger worden gemeten dan in bloed. Met deze vloeistof/bloed ratio wordt bij de ijking van laboratoriumapparatuur in het algemeen geen rekening gehouden. De ratio varieert van 1.007 tot 1.179 en is voor een deel afhankelijk van het gebruikte kathode en membraan materiaal (Severinghaus en Bradley, 1971). Deze factoren zijn mede de oorzaak van het feit dat de door het laboratorium gemeten  $\text{PaO}_2$  waarde in het meetgebied van 0-200 mm Hg een spreiding van  $\pm 10\%$  ten opzichte van de exacte  $\text{PaO}_2$  waarde van het bloedmonster kan hebben (Flenley et al. 1967).

Indien de  $\text{PaO}_2$  continu gemeten wordt, kunnen aanzienlijke fluctuaties worden aangetoond (Conway et al., 1976; Dangman et al., 1976). Deze kunnen frequent voorkomen, waardoor het moeilijk kan zijn het juiste moment te bepalen voor het afnemen van een bloedmonster voor een vergelijkende  $\text{PaO}_2$  waarde. Hierdoor wordt ook de snelheid waarmee een bloedmonster uit de katheter wordt afgenomen een belangrijke factor voor een goede overeenstemming tussen

De door het laboratorium en de katheter gemeten  $\text{PaO}_2$ . Uit het onderzoek van Conway et al. (1976) blijkt dat er een hoge correlatie bestaat tussen alle door hun katheters en het laboratorium gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden. Kijkt men echter naar de afzonderlijke waarnemingen, dan kunnen deze een aanzienlijke spreiding vertonen (tot wel 30%). Het is waarschijnlijk dat de fluctuaties van de  $\text{PaO}_2$  "in-vivo" alsmede de snelheid waarmee het bloedmonster wordt afgenomen voor deze verschillen verantwoordelijk kunnen zijn.

Om een vergelijkende  $\text{PaO}_2$  bepaling mogelijk te maken zonder of met gering bloedverlies, werd een extracorporale  $\text{PO}_2$  electrode (ijksensor) geconstrueerd (Fig. 13).

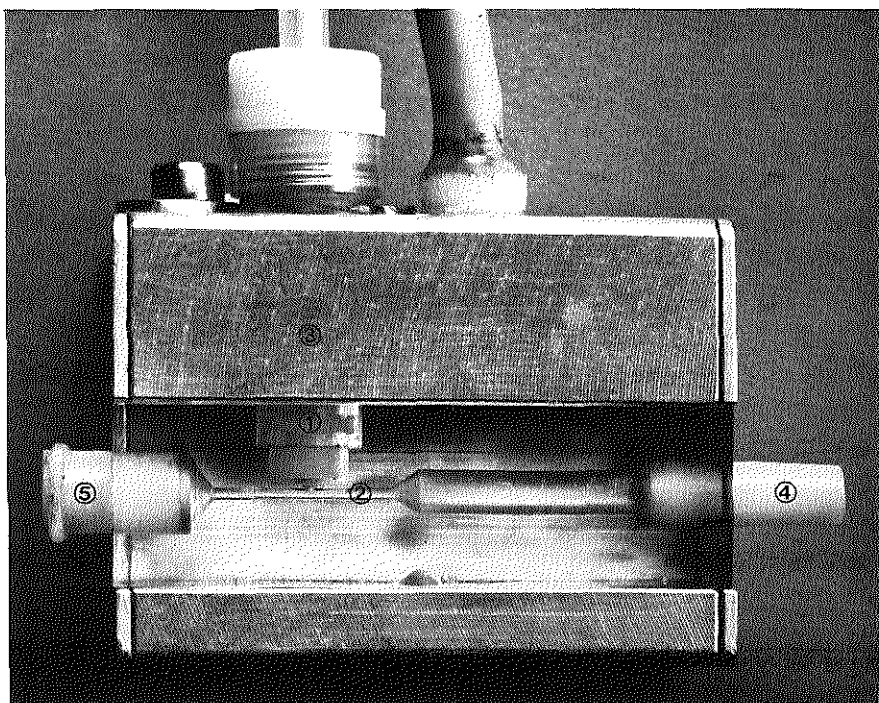


Fig. 13 Overzichtsfoto van de ijksensor (1) met meetcapillair (2) in aluminium verwarmingsblokje (3). Aansluiting voor katheter (4) en spuit (5).

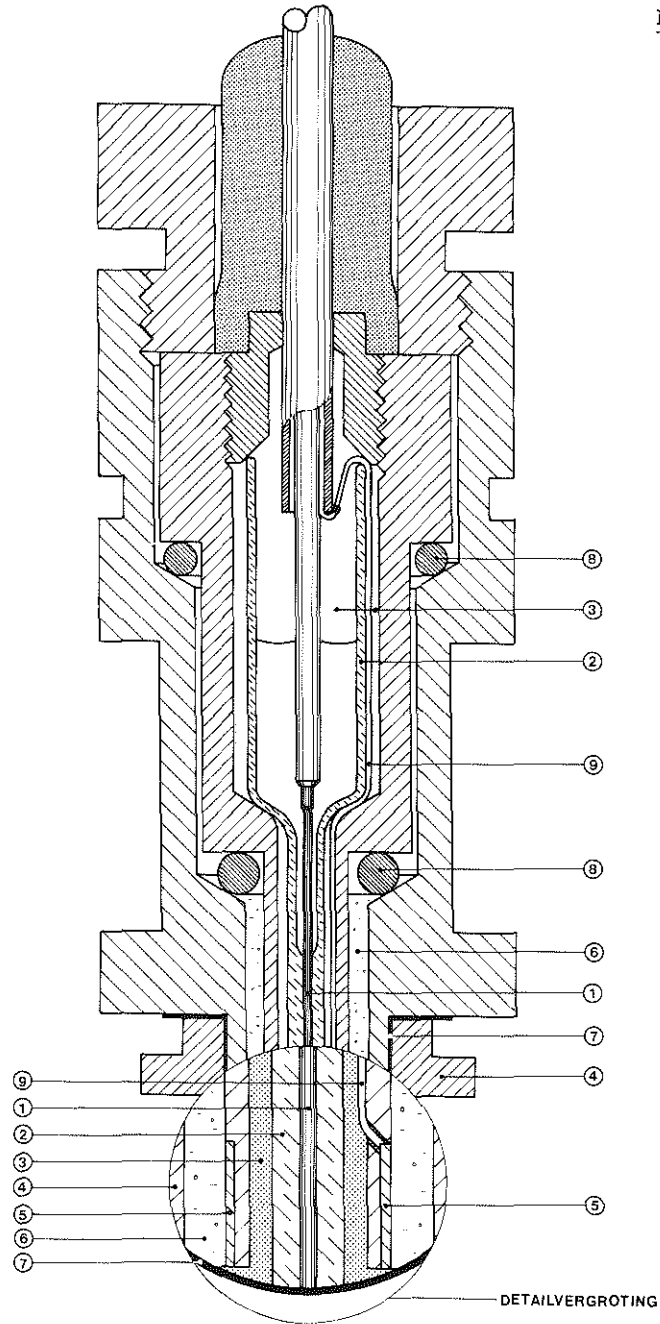
Deze kan steriel op de arteriekatheter worden aangesloten waardoor via een gesloten systeem zonder bloedverlies de

vergelijkende  $\text{PaO}_2$  kan worden bepaald. De ijsensor werd alleen bij de eerste patiënt steriel op de katheter aangesloten. Bij de volgende vijf patiënten werd de  $\text{PaO}_2$  van hetzelfde bloedmonster zowel door het klinisch-chemisch laboratorium alsmede met behulp van de ijsensor bepaald. Door de ijsensor niet op een katheter aan te sluiten kan deze voor meerdere patiënten tegelijk worden gebruikt. Voor een  $\text{PaO}_2$  bepaling met deze ijsensor is dan slechts 0.05-0.1 ml bloed nodig waardoor met zeer gering bloedverlies, zonder noemenswaardig transport van het bloedmonster, een controle  $\text{PaO}_2$  waarde kan worden bepaald. De ijking van de ijsensor geschiedt volgens de methode van Severinghaus en Bradley (1971), waarbij de  $\text{PO}_2$  van lucht ongeveer 150 mm is. (Dit is afhankelijk van de barometerstand). Voor elke  $\text{PaO}_2$  bepaling werd de ijsensor op lucht geijkt. In figuur 14 wordt de constructie van deze ijsensor weergegeven (blz. 59). De ijsensor bezit een electrolytkamer met een capaciteit van ongeveer 50 microliter. Hierdoor is het mogelijk het effect van verschillende electrolytoplossingen op de eigenschappen van de electrode in een experimentele laboratoriumopstelling te bestuderen. In navolging van Hahn et al., (1975) werd hierbij electrolytoplossing met hoge pH (11.2 bij  $37^\circ\text{C}$ ) gebruikt. De samenstelling van de electrolytoplossing is als volgt: 0.003 Mol/L  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ; 0.035 Mol/L  $\text{NaOH}$ ; 0.1 Mol/L  $\text{KCl}$ . De eigenschappen van de electrode werden eveneens bestudeerd tijdens het gebruik van een Ringerse electrolytoplossing (zie tabel III, blz. 60).

Fig. 14 Lengtedoorsnede van de ijsensor. Het uiteinde van de sensor wordt in de cirkel vergroot weergegeven. 1 platina kathode; 2 glas; 3 epoxyhars; 4 perspexhouder; 5 zilver anode ring; 6 electrolytkamer; 7 polypropyleen membraan; 8 silicone ring; 9 aansluitdraad anode.



Fig. 14



Electrode eigenschappen	Ringerse oplossing pH 7	"Hahn"-oplossing pH 11.2
95% responsietijd	13 seconden	14 seconden
stabiliteit	drift 4% per 24 uur	drift 1% per 24 uur
stroomsterkte	$2.40 \times 10^{-2}$ nA/mm Hg	$2.45 \times 10^{-2}$ nA/mm Hg
temperatuurafhankelijkheid	2-4% per °C	2-4% per °C
Flow-afhankelijkheid $V_{min.}$	1% voor 1 cm/sec.	1% voor 1 cm/sec.

Tabel III De invloed van twee electrolytoplossingen met verschillende pH op de eigenschappen van de extracorporale ijksensor. Gemeten werd in met lucht verzadigd water bij 37°C en 760 mm Hg.

Wanneer gebruik werd gemaakt van de electrolytoplossing met hoge pH, was de stabiliteit beter dan wanneer met Ringerse oplossing als electrolyt werd gemeten. In deze opstelling waren de andere eigenschappen bij beide oplossingen vrijwel gelijk, evenals de polarogrammen. Voor de metingen bij de patiënten werd de electrolytoplossing met pH 11.2 gebruikt in verband met de betere stabiliteit bij deze electrolytoplossing.

### III.2. Continue PaO<sub>2</sub> meting tijdens een dierexperiment

Bij het vergelijken van de bij pasgeborenen met ademhalingsproblemen door de katheter continu gemeten PaO<sub>2</sub> en de door het laboratorium bepaalde PaO<sub>2</sub> kunnen zich een aantal

problemen voordoen zoals beschreven op blz. 56.

Bovendien is het niet gewenst dat bij de patiënt vergelijkende  $\text{PaO}_2$  waarden experimenteel verkregen worden, met name niet in het hoge en lage zuurstofspanningstraject. Teneinde de door ons geconstrueerde katheters (zie hoofdstuk II.2, II.3) in een langdurig "in-vivo" experiment ook in het hoge en lage  $\text{PaO}_2$  gebied te kunnen ijken, werd gekozen voor een experiment met een hond. Hierbij werden de gedurende 27 uur via beide katheters geregistreeerde  $\text{PaO}_2$  waarden vergeleken met die van het laboratorium en de extracorporale ijkensor. Beide katheters waren tevoren in het laboratorium in met lucht verzadigd water van  $37^\circ\text{C}$  geijkt op een  $\text{PO}_2$  van 150 mm Hg. De in het laboratorium gemeten 95% responsietijd bedroeg voor beide katheters ongeveer 14 seconden en de "drift" ongeveer 2% per uur. Tijdens de aanvang van het dierexperiment werden beide katheters geijkt op de door het laboratorium bepaalde  $\text{PaO}_2$  waarden, waarna gedurende 24 uur geen recalibratie meer werd uitgevoerd, teneinde de eventuele drift van de katheter ten opzichte van deze ijkwaarde te kunnen vaststellen. Beide katheters werden 15 minuten voor de aanvang van de meting in chloorhexidine gesteriliseerd. De in hoofdstuk II.2. beschreven katheter met electrolyt wordt katheter I genoemd en de in hoofdstuk II.3. beschreven katheter zonder electrolyt katheter II.

### Meetopstelling

Katheter I en katheter II werden via een arteria femoralis in de aorta abdominalis geplaatst. Röntgenologisch werd de katheter I ter hoogte van de tweede lumbale wervel ( $\text{L}_2$ ) gelocaliseerd en katheter II ter hoogte van  $\text{L}_5$ . Via de  $\text{PO}_2$  versterker werd van beide katheters continu de  $\text{PaO}_2$  geregistreerd. Aangezien beide katheters geen lumen hadden werd een monsterkatheter in de linker arteria carotis gebracht, waaruit elk half uur 1 ml bloed werd afgenomen.

Tussen het afnemen van het bloedmonster en de bepaling van de  $\text{PaO}_2$  door het laboratorium en door de zojuist in hoofdstuk III.1. beschreven ijksensor, verliepen maximaal 30 seconden. Het proefdier werd gedurende het gehele experiment (27 uur) gesedeerd en met een mengsel van lachgas en zuurstof kunstmatig beademd. Door de flow van beide gassen, welke met de hand werd ingesteld, te variëren konden verschillende zuurstofconcentraties aan de hond worden toegediend.

### Meetresultaten

Beide katheters waren direkt na het inbrengen actief, zodat direkt de  $\text{PaO}_2$  gemeten kon worden. De gevoeligheid van katheter I was iets geringer dan in de experimentele laboratoriumijkopstelling was vastgesteld, terwijl de gevoeligheid van katheter II 50% geringer was. In figuur 15 is de gedurende het gehele experiment door katheter I en katheter II continu gemeten  $\text{PaO}_2$  weergegeven.

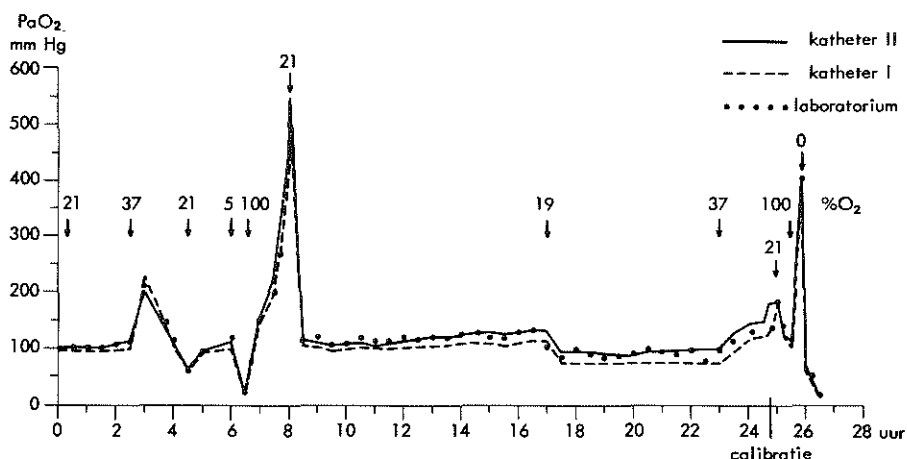
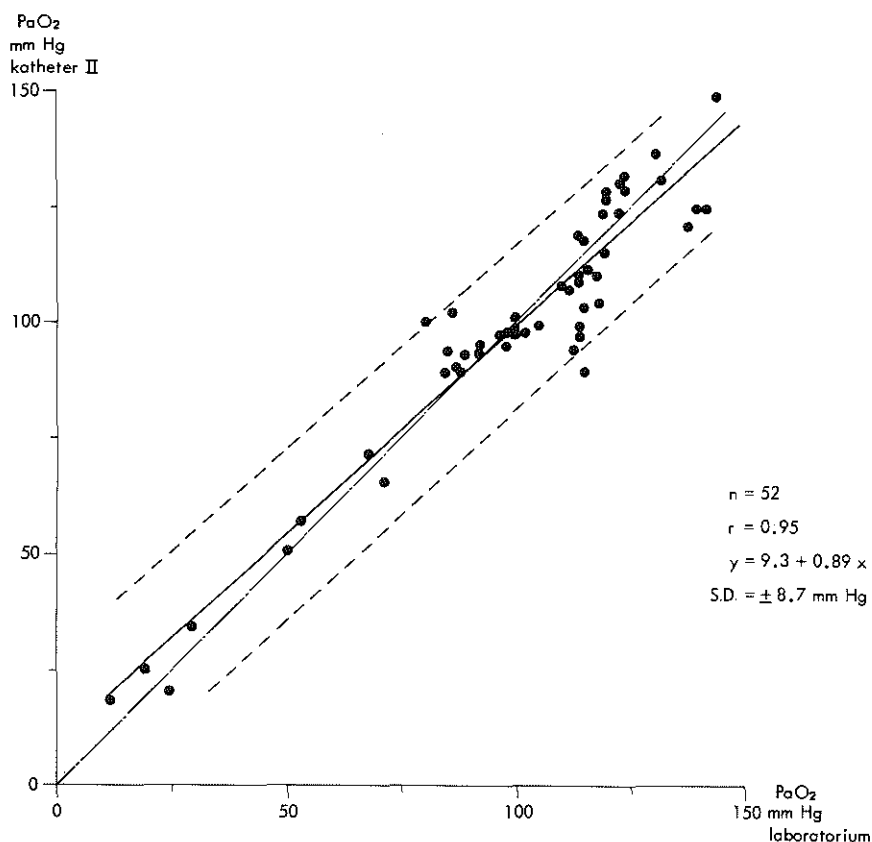


Fig. 15 De continu door katheter I en katheter II gemeten  $\text{PaO}_2$  in het dierexperiment tijdens toediening van verschillende percentages zuurstof. De intermitterend (elk  $\frac{1}{2}$  uur) door het laboratorium gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden staan aangegeven.

Eveneens zijn in deze figuur de intermitterend door het laboratorium bepaalde  $\text{PaO}_2$  waarden aangegeven. Na 24 uur meten vertoonde de katheter II vrij plotseling een verhoogde gevoeligheid waarna een recalibratie werd uitgevoerd. De laatste drie uren van de meting was geen nieuwe recalibratie meer nodig. De reactie van beide katheters op veranderingen van de concentratie van de toegediende zuurstof was gedurende de gehele meting vrijwel gelijk. Na de meting werd geen stolsel gevonden aan het uiteinde van beide katheters. In figuur 16 wordt de regressielijn van de door katheter II en het laboratorium gemeten  $\text{PaO}_2$  waarde, berekend volgens de methode van de kleinste kwadraten, weergegeven. Alle  $\text{PaO}_2$  waarden zijn voor een eventueel temperatuurverschil tussen het proefdier en de temperatuur waarop met de laboratorium-apparatuur en de ijksensor wordt gemeten ( $37^\circ\text{C}$ ) gecorrigeerd. De correlatiecoëfficiënt is 0.95 en de standaarddeviatie (S.D.) van de door de katheter II bepaalde  $\text{PaO}_2$  waarden ten opzichte van de regressielijn is 8.7 mm. In figuur 17 zien wij de regressielijn van de door de katheter II weergegeven  $\text{PaO}_2$  waarden en de door de ijksensor gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden. De correlatiecoëfficiënt is 0.94 en de S.D.  $\pm$  9.5 mm. De regressielijn van de door de ijksensor en het laboratorium bepaalde  $\text{PaO}_2$  waarden wordt in figuur 18 weergegeven. De correlatiecoëfficiënt is 0.97 en de S.D.  $\pm$  8.0 mm. In alle figuren zijn verder de 95% betrouwbaarheidsgrenzen aangegeven voor toekomstige metingen, evenals de identiteitslijnen.



**Fig. 16** De regressielijn en de correlatiecoëfficiënt van de door katheter II en het laboratorium gemeten PaO<sub>2</sub> waarden in een dierexperiment. De 95% betrouwbaarheidsgrenzen voor toekomstige metingen zijn aangegeven (-----) evenals de identiteitslijn (.....).

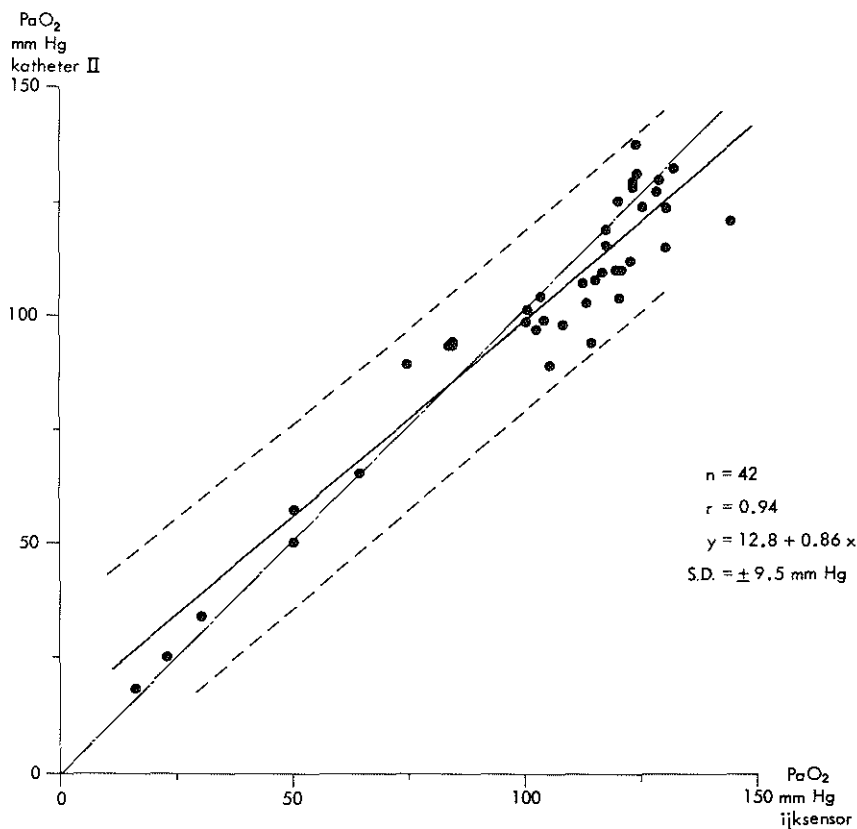
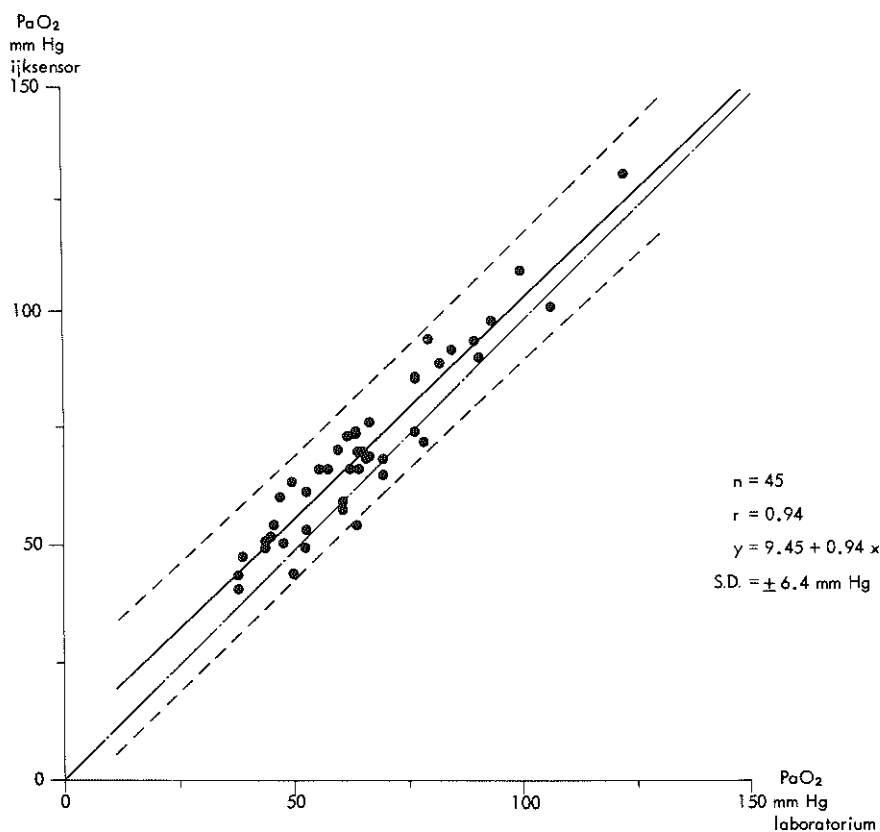


Fig. 17 De regressielijn en de correlatiecoëfficiënt van de door de katheter II en de ijsensor gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden in een dierexperiment. De 95% betrouwbaarheidsgrenzen voor toekomstige metingen zijn aangegeven (-----) evenals de identiteitslijn (.....).



**Fig. 18** De regressielijn en de correlatiecoëfficiënt van de door de ijksensor en het laboratorium gemeten PaO<sub>2</sub> waarden in een dierexperiment. De 95% betrouwbaarheidsgrenzen voor toekomstige metingen zijn aangegeven (-----) evenals de identiteitslijn (— — —).



### III.3. De continue PaO<sub>2</sub> meting bij de pasgeborene met ademhalingsproblemen

Bij zes pasgeborenen met ademhalingsproblemen werd de katheter zonder electrolyt, zoals die werd beschreven in hoofdstuk II.3., gebruikt voor de continue meting van de PaO<sub>2</sub>. (Deze katheter werd bij de beschrijving van het dierexperiment katheter II genoemd). Alle katheters waren "in-vitro" geijkt. Na de sterilisatie in ethyleenoxide werden de katheters droog bewaard. De langste bewaarperiode was 30 dagen. De katheter werd bij alle pasgeborenen zonder complicaties in de navelarterie ingebracht en röntgenologisch ter hoogte van de derde lumbale wervel in de aorta gelocaliseerd. Direkte complicaties van de katheter tijdens of na de metingen hebben zich niet voorgedaan. De punt van alle katheters werd na elke "in-vivo" meting bacteriologisch gekweekt. Alle kweken bleven steriel. Alle katheters werden na de metingen bij de patiënten in het laboratorium, nageijkt in water van 37°C verzadigd met stikstof, lucht en zuurstof. Hierbij werd voor alle electrodes een lagere stroomsterkte (30-50%) gemeten dan vóór de "in-vivo" meting bij dezelfde PO<sub>2</sub> waarden was vastgesteld.

Bij de eerste vijf patiënten werd gemeten met French 5 katheters. Na 24 uur kon via twee van de vijf katheters geen bloed meer worden opgetrokken. Aangezien de zuurstof-electrode nog goed functioneerde, werd de katheter niet verwijderd. Het katheterlumen was hierbij éénmaal gevuld met een 0.9% NaCl oplossing met 5 eenheden heparine per milliliter en éénmaal werd op de katheter een infuus met glucose 10% aangesloten, zonder heparine (4 ml/uur). Bij de zesde patiënt werd een meting gedaan met een French 3½ katheter, met lumen. De met behulp van de PO<sub>2</sub> katheters gemeten PaO<sub>2</sub> waarden werden, gezien de zeer geringe temperatuurafhankelijkheid van de PO<sub>2</sub> electrodes (1-3% per graad Celsius), niet voor een eventueel temperatuurverschil tussen de patiënt en de laboratorium PO<sub>2</sub> electrode (37°C)

gecorrigeerd. Alle katheters werden direkt na het inbrengen actief zodat direkt  $\text{PaO}_2$  gemeten kon worden en werden na 10 minuten redelijk stabiel. Na 10 minuten of later werd een eerste bloedmonster afgenomen, waarna door de in III.1. beschreven ijkensor en door het laboratorium de  $\text{PaO}_2$  werd bepaald. Aan de hand van de laboratoriumwaarde werden de katheters gecalibreerd. Werd bij twee opeenvolgende monsters door het laboratorium een  $\text{PaO}_2$  bepaald welke meer dan 10% in dezelfde richting afweek van de katheterwaarde, dan volgde opnieuw calibratie. Bij vijf katheters was na de calibratie van de electrode, welke altijd binnen twee uur na het begin van de meting plaatsvond, geen recalibratie meer nodig. Bij één katheter (patiënt 5) moest de katheter in de 24 uur dat continu  $\text{PaO}_2$  werd gemeten nog twee keer gerecalibreerd worden.

#### Meetresultaten

In totaal werden bij de patiënten 52  $\text{PaO}_2$  waarden van de  $\text{PO}_2$  katheter vergeleken met de door het laboratorium bepaalde  $\text{PaO}_2$  waarden. (Alle meetpunten zijn op verzoek bij de auteur verkrijgbaar). Fluctueerde de  $\text{PaO}_2$  tijdens het afnemen van het bloedmonster voor het laboratorium aanzienlijk, dan werd de gemiddelde  $\text{PaO}_2$  waarde van de tijdens het afnemen van het bloedmonster door de katheter gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden geschat. In het algemeen echter werd geprobeerd een bloedmonster af te nemen op een moment dat deze fluctuaties zo gering mogelijk waren. In figuur 19 zijn de correlatiecoëfficiënt, de regressievergelijking, de standaarddeviatie (S.D.) en de 95% betrouwbaarheidsgrenzen voor toekomstige waarnemingen weergegeven. Hetzelfde werd gedaan voor de vergelijkende  $\text{PaO}_2$  waarden welke door de katheter en de ijkensor werden bepaald (Fig. 21). Uit deze figuren blijkt dat de diverse correlatiecoëfficiënten voor alle waarnemingen goed zijn. Evenals uit de publicatie van Conway et al. (1976) naar voren komt, kan de spreiding van de afzonderlijke waarnemingen ten opzichte van de regressielijn echter

aanzienlijk zijn. Deze spreiding was het geringst wanneer de  $\text{PaO}_2$  waarden van de katheter met die van de extracorporele ijsensor werden vergeleken.

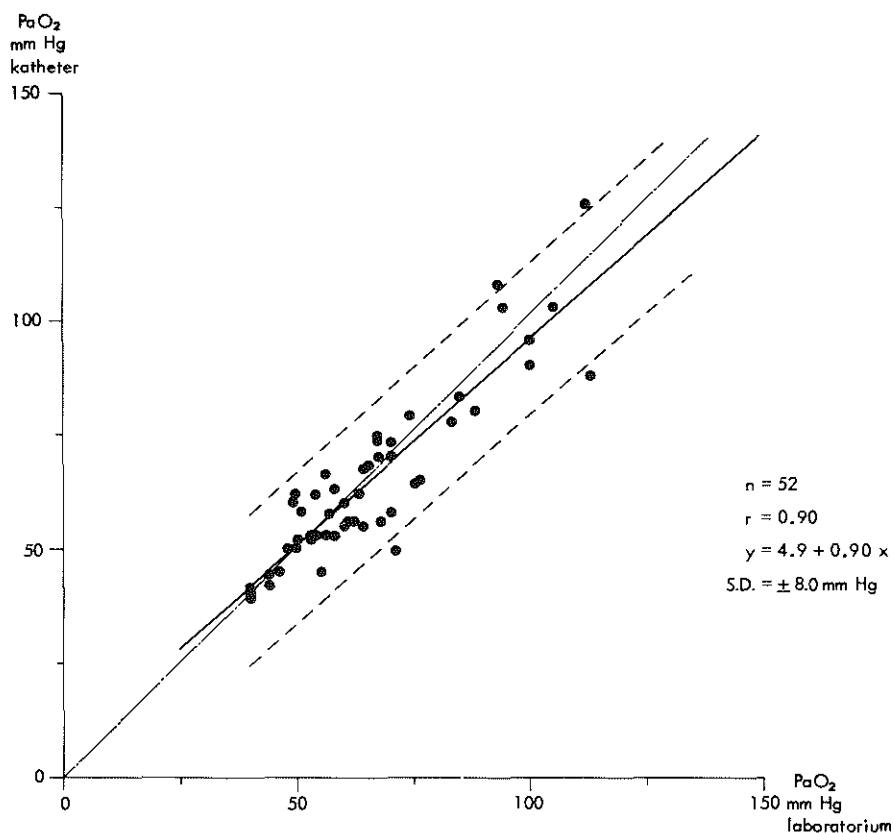


Fig. 19 De regressielijn en de correlatiecoëfficiënt van de door de katheter en het laboratorium gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden bij de patiënten. De 95% betrouwbaarheidsgrenzen voor toekomstige metingen zijn aangegeven (-----) evenals de identiteitslijn (.....).

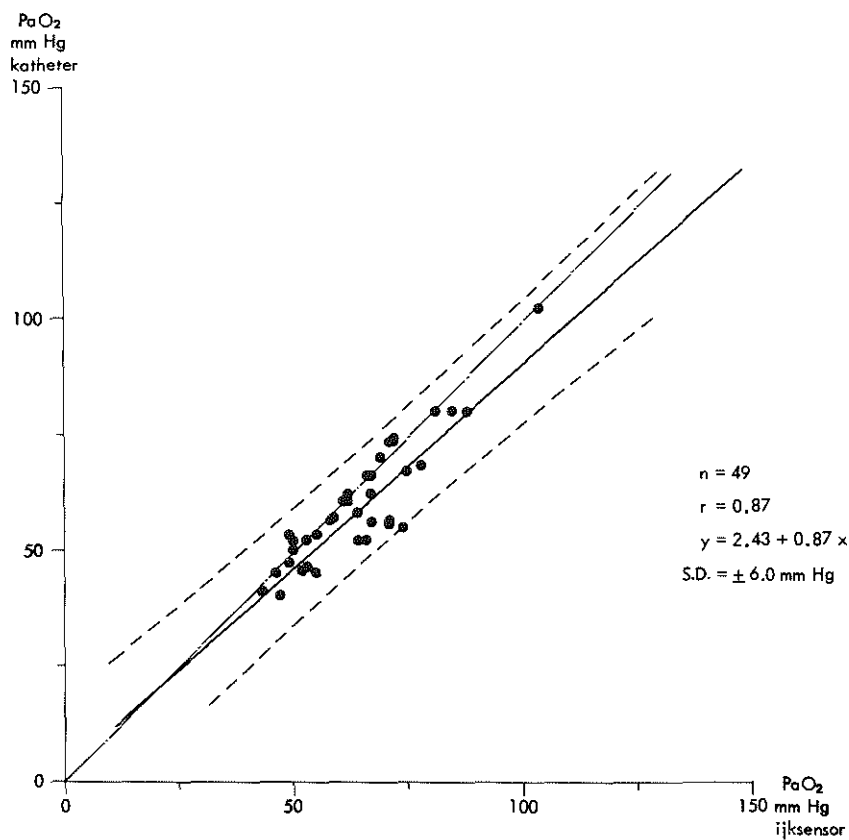


Fig. 20 De regressielijn en de correlatiecoëfficiënt van de door de katheter en de iksensor gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden bij de patiënten. De 95% betrouwbaarheids-grenzen voor toekomstige metingen zijn aangegeven (-----) evenals de identiteitslijn (———).

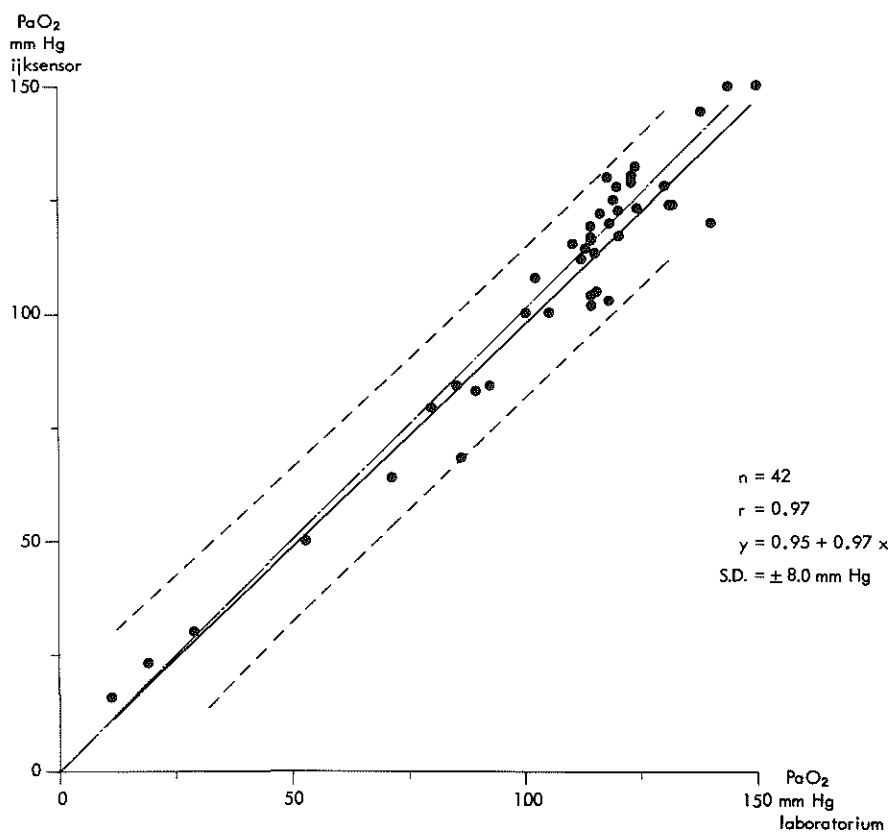


Fig. 21 De regressielijn en de correlatiecoëfficiënt van de door de ijsensor en het laboratorium bij de patiënten bepaalde  $\text{PaO}_2$  waarden. De 95% betrouwbaarheidsgrenzen voor toekomstige metingen zijn aangegeven (-----) evenals de identiteitslijn (—).

Bij alle metingen is gebleken dat binnen korte tijd aanzienlijke variaties in de  $\text{PaO}_2$  kunnen voorkomen, vooral als de patiënt een hoog percentage zuurstof nodig heeft en niet beademd wordt. Behalve voor de bewaking van de  $\text{PaO}_2$ , werd de katheter gebruikt om het effect van diverse medische en verpleegkundige handelingen op de  $\text{PaO}_2$  te bestuderen. Bij de metingen zijn enkele tot nu toe niet beschreven fenomenen waargenomen, welke vermoedelijk konden worden geregistreerd omdat alle katheters een zeer korte 95% responsietijd hadden (gemiddeld 12 seconden). De waarnemingen zullen nu aan de hand van korte patiëntenbeschrijvingen worden geïllustreerd.

#### Patiënt I

Dit was een jongen die na een graviditeitsduur van 28 weken werd geboren met een gewicht van 1200 gram. Drie uur na de geboorte werd patiëntje naar het Sophia Kinderziekenhuis overgeplaatst in verband met ademhalingsproblemen. Op de thoraxfoto werd een slechte longontplooiing gezien. Patiëntje werd met 50% zuurstof behandeld, welke met 3 cm overdruk via een "neusstukje" werd toegediend ("continuous positive airway pressure" = C.P.A.P.). Hierdoor werd (continue) bewaking van de  $\text{PaO}_2$  noodzakelijk en werd een  $\text{PO}_2$  katheter in de navelarterie gebracht.

De in III.1. beschreven ijksensor werd steriel op de katheter aangesloten. Met behulp van een injectiespuit kon bloed via de arteriekatheter door de meetcapillair worden getrokken en na het meten van de  $\text{PaO}_2$  weer terug worden gegeven.

In figuur 22 wordt aangetoond dat in 1 minuut aanzienlijke schommelingen van de  $\text{PaO}_2$  kunnen optreden, welke een vergelijking van de door de katheter gemeten  $\text{PaO}_2$  met de door het laboratorium gemeten  $\text{PaO}_2$  onnauwkeurig maken.

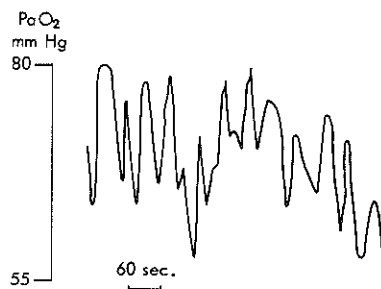


Fig. 22 Fluctuaties van de  $\text{PaO}_2$  tijdens toediening van  $50\% \text{ O}_2$  met 3 cm C.P.A.P.

Figuur 23 laat een simultane meting van de met behulp van de katheter en de extracorporale ijksensor bepaalde  $\text{PaO}_2$  zien. De responsietijd van de extracorporale sensor is 14 seconden waardoor kort na het afnemen van het monster een  $\text{PaO}_2$  kan worden afgelezen. Ten tijde van het afnemen van dit bloedmonster waren de fluctuaties aanzienlijk minder dan in figuur 23 werd aangetoond. Op geleide van de continu gemeten  $\text{PaO}_2$  kon de zuurstofconcentratie van het aan de patiënt toegediende gasmengsel worden verminderd. De aanwezigheid van een kwantitatief belangrijke gestoorde ventilatie-perfusie verhouding kon met behulp van een hyperoxygenatietest worden uitgesloten (Fig. 24). Bij deze test wordt gedurende korte tijd  $100\%$  zuurstof aan de patiënt toegediend. De  $\text{PaO}_2$  steeg tot maximaal 450 mm Hg, wat een geringe shunt in de longen deed veronderstellen. De door de 95% responsietijd bepaalde maximale stijgsnelheid van de katheter is in de figuur weergegeven. Hieruit blijkt dat de stijgsnelheid van de door de katheter gemeten  $\text{PaO}_2$  bijna even groot is als de responsietijd van de katheter toelaat. Dit zou erop kunnen wijzen dat de longen op normale wijze worden geventileerd. Twaalf uur na het begin van de C.P.A.P. kon deze worden gestaakt, evenals

de extra zuurstoftoediening, waarna de arteriekatheter werd verwijderd. Het verdere verloop was ongecompliceerd.

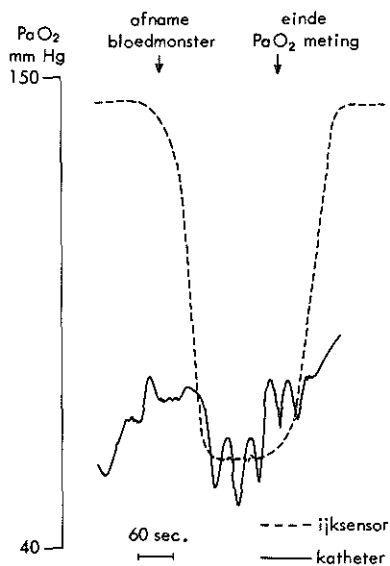
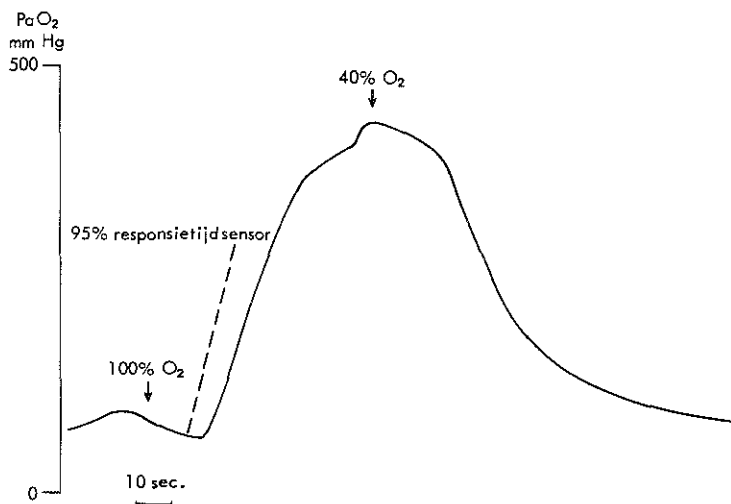


Fig. 23 Gelijktijdige registratie van de door de katheter en de ijksensor gemeten PaO<sub>2</sub> waarde. Met behulp van een injectiespuit wordt via de katheter bloed van de patiënt door het steriel aangesloten ijk-systeem gezogen. Na stabilisatie van de PaO<sub>2</sub> wordt deze afgelezen waarna met een steriele zoutoplossing het meetcapillair wordt doorge-spoten ("einde PaO<sub>2</sub> meting").





**Fig. 24** Hyperoxygenatietest met 100%  $\text{O}_2$ . In de figuur is de door de 95% responsietijd bepaalde stijgsnelheid van de electrode aangegeven.

### Patiënt II

Deze patiënt was een jongen welke à terme thuis werd geboren met een geboortegewicht van 4400 gram. Kort na de bevalling ging de toestand snel achteruit, waarna acute opname in het Sophia Kinderziekenhuis volgde. Bij opname had hij een adem- en hartstilstand. Patiënt werd geïntubeerd, waarbij groen gekleurd vruchtwater uit de trachea werd gezogen. Enkele laboratoriumuitslagen direkt bij opname: pH 6.78;  $\text{PCO}_2$  85 mm; basetekort 24 maeq  $\text{HCO}_3^-/\text{L}$ ; capillaire zuurstofsaturatie tijdens toediening van 100% zuurstof 72%. De röntgenfoto van de thorax toonde een massale verdichting van beide longvelden. De diagnose werd gesteld op aspiratie van meconiumhoudend vruchtwater. Na intubatie werd patiënt aangesloten op een "Amsterdam infant ventilator" (A.I.V.) voor kunstmatige beademing met in eerste instantie toediening van 60% zuurstof, waardoor bewaking van de  $\text{PaO}_2$  nodig

werd. Hiertoe werd een  $PO_2$  katheter in de navelarterie gebracht. Deze werd direct actief en na 10 minuten redelijk stabiel. De instelling van de A.I.V. was als volgt: frequentie 40/min.; flow 5 L/min.; maximale beademingsdruk ( $P_{max}$ ) 30 cm  $H_2O$ ; inspiratie/expiratieverhouding 1 : 1, en een positieve expiratoire einddruk van 3 cm water (positive end-expiratory pressure: P.E.E.P.: 3 cm). In figuur 25A wordt de  $PaO_2$  weergegeven die geregistreerd werd met hoge papersnelheid van de recorder (10 mm/5 sec.). Opvallend is dat de  $PaO_2$  synchroon met de A.I.V. veranderde (40/min.). In figuur 25B wordt het papier met een snelheid van 10 mm/60 sec. getransporteerd. De connectie van de patiënt met de A.I.V. werd enkele malen accidenteel verbroken waarbij de  $PaO_2$  in korte tijd aanzienlijk daalde. Na herstel van de connectie trad weer een snelle stijging op. Tijdens deze fase van beademing werd door het voortdurend stijgen van de  $PaO_2$  waarschijnlijk dat de ventilatie/perfusie verhouding verbeterde. Vooral na endotracheaal uitzuigen van de patiënt werd een stijging van de  $PaO_2$  waargenomen in vergelijking tot de  $PaO_2$  welke voor uitzuigen werd gemeten (Fig. 26). Figuur 27 laat zien dat tijdens beademing met een positieve eind-expiratoire druk van 3 cm de  $PaO_2$  met ongeveer 10 mm Hg toenam. De patiënt werd beademd met een drukbeademing. Bij dit type beademing wordt de beademingsdruk constant gehouden. De grootte van de ademflow bepaalt mede hoe snel deze druk wordt bereikt. Het ademinuutvolume is bij dit type beademing niet zonder meer vast te stellen. Bij een volumebeademing gaat men wel uit van een vast ademinuutvolume. Hierbij varieert de beademingsdruk met de luchtweerstand welke door de gasstroom vanaf het beademingsapparaat tot en met de alveolen wordt ondervonden. In figuur 28 wordt de verandering in  $PaO_2$  weergegeven wanneer van drukbeademing naar volumebeademing werd overgegaan (beademingsdruk 30 cm  $H_2O$ ), zonder dat bedoeld is hiermee een oorzakelijk verband aan te geven tussen deze  $PaO_2$  daling en het type beademing.

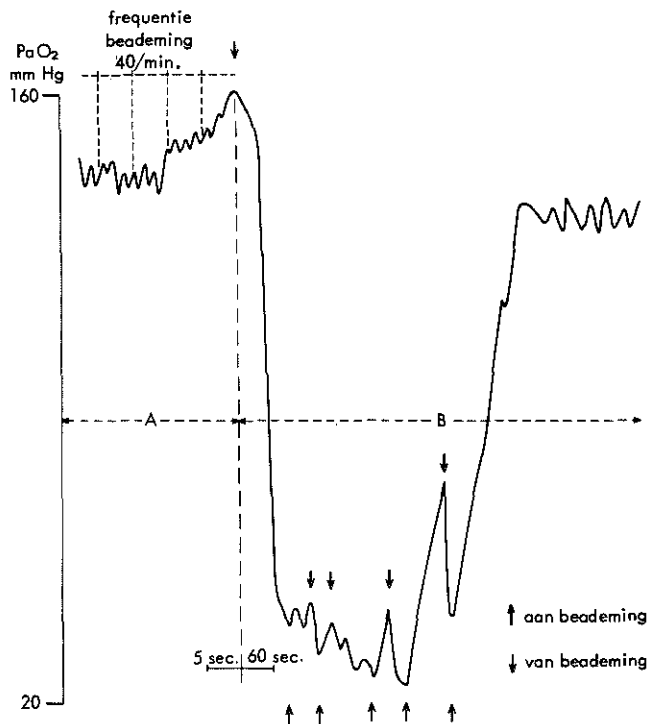


Fig. 25 In deel A van deze figuur zijn de PaO<sub>2</sub> fluctuaties tijdens beadming met een frequentie van 40 cycli/min. weergegeven. De papiersnelheid is 10 mm/5 sec. In deel B van de figuur is de PaO<sub>2</sub> weergegeven tijdens perioden dat patiënt kortdurend aan en van de beadming is. De papiersnelheid is 10 mm/60 sec.

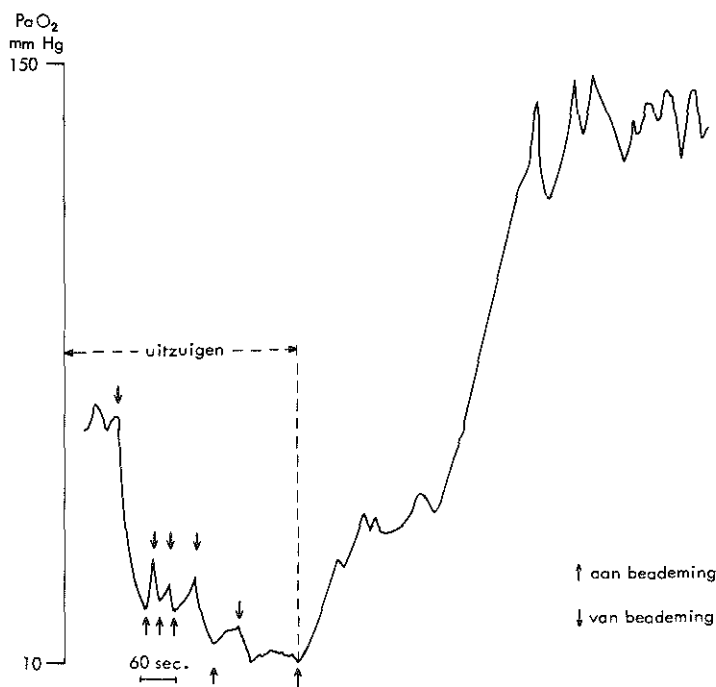


Fig. 26 Het effect van het uitzuigen van de luchtwegen op de  $\text{PaO}_2$  bij een patiënt met vruchtwateraspiratie.

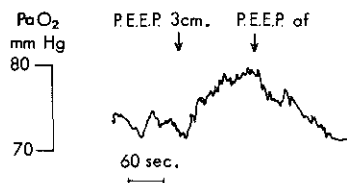


Fig. 27 De  $\text{PaO}_2$  met en zonder 3 cm P.E.E.P.

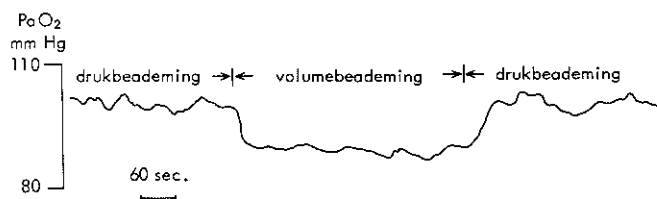


Fig. 28 De  $\text{PaO}_2$  tijdens drukbeademing en volumebeademing

De zuurstofconcentratie van de ingeademde lucht werd op geleide van de continu gemeten  $\text{PaO}_2$  6 uur na het begin van de beademing van 60% naar 40% verlaagd. Een accidentele flowverlaging van 5L per minuut naar 3.5 L per minuut werd opgemerkt door een geleidelijk dalende  $\text{PaO}_2$  (Fig. 29).

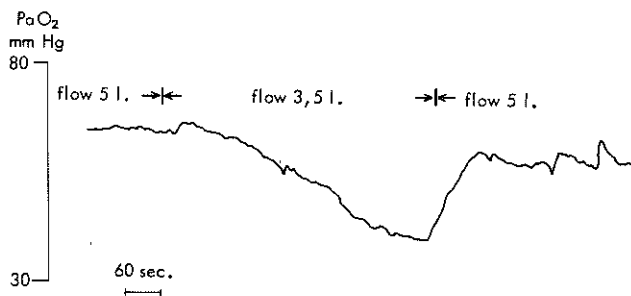


Fig. 29 De  $\text{PaO}_2$  tijdens een accidentele flowverlaging van 5 naar 3.5 L/min.

Twaalf uur na het begin van de beademing kon patiënt van het beademingstoestel worden losgekoppeld en onder een kapje met 40% vochtige zuurstof worden gelegd. Hierop steeg de  $\text{PaO}_2$  tot boven de 100 mm Hg waarna 30%  $\text{O}_2$  werd toegediend. Opvallend is dat de  $\text{PaO}_2$  fluctuaties na beëindigen

van de beademing tijdens de eigen ademhaling groter waren dan tijdens de fase waarin de patiënt beademd werd (Fig. 30).

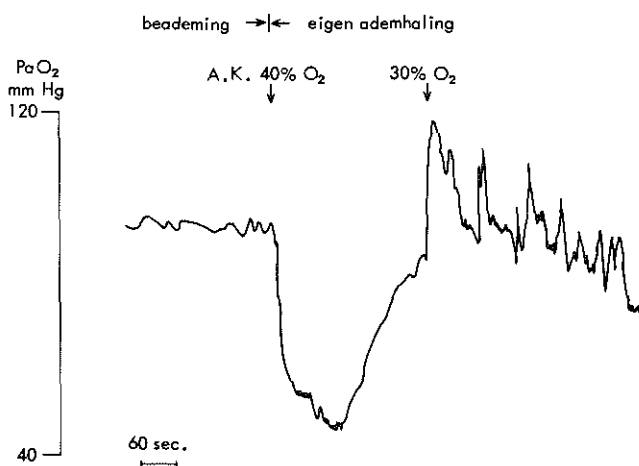


Fig. 30 Fluctuaties van de PaO<sub>2</sub> tijdens beademing en tijdens eigen ademhaling na de extubatie wanneer aan de patiënt 30% zuurstof via een "astronautenkap" (A.K.) wordt toegediend.

Eén dag na de intubatie werd patiënt geëxtubeerd en zeven dagen later in goede conditie ontslagen.

### Patiënt III

Dit was een meisje welke werd geboren na een zwangerschapsduur van 27 weken met een gewicht van 1100 gram. Patiëntje werd op de derde dag na de geboorte naar het Sophia Kinderziekenhuis overgeplaatst in verband met toenemende apnoe-aanvallen. Zij vertoonde duidelijke intercostale intrekkingen en was cyanotisch zonder extra zuurstoftoediening. Op de thoraxfoto werden geen specifieke afwijkingen gezien. Zij werd behandeld met 60% zuurstof welke met een continue overdruk (C.P.A.P.) van 5 cm water werd toegediend. Er werd een PO<sub>2</sub> katheter ingebracht, welke direkt actief werd.

Direkt na het begin van de C.P.A.P. werd een hyperoxygenatietest uitgevoerd met 100% O<sub>2</sub>. Hierbij steeg de PaO<sub>2</sub> niet hoger dan 130 mm Hg waaruit kon worden opgemaakt dat er een ernstige shunt moest bestaan (Fig. 31).

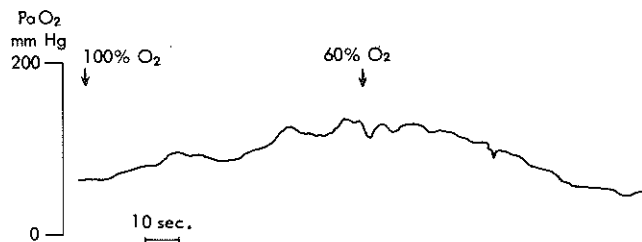


Fig. 31 Geringe stijging van de PaO<sub>2</sub> tijdens een hyperoxygenatietest met 100% O<sub>2</sub>.

Patiëntje vertoonde frequente apnoe-aanvallen waarbij de PaO<sub>2</sub> sterk daalde ondanks verhoging van de concentratie van de toegediende zuurstof tot 80%. Bij handbeademing met 100% O<sub>2</sub> steeg de PaO<sub>2</sub> tot 160 mm Hg (Fig. 32). In verband met het frequent optreden van ademstilstand werd patiëntje geïntubeerd. Daalde de PaO<sub>2</sub> tijdens deze procedure beneden de 50 mm Hg, dan werd begonnen met handbeademing met 100% O<sub>2</sub> (Fig. 33). Hierdoor werd een te lage PaO<sub>2</sub> waarde voorkomen. Na de intubatie werd patiëntje gedurende enkele uren beademd met de A.I.V. waarna de beademing al snel kon worden afgewisseld met C.P.A.P. Na 30 uur continu meten raakte het lumen van de katheter geblokkeerd. De electrode functioneerde echter nog adequaat en aangezien de patiënt nog werd beademd werd de katheter niet verwijderd. Voor het afnemen van bloedmonsters voor laboratoriumbepalingen werd een katheter in de linker arteria radialis ingebracht via een percutane punctie. Vijf en veertig uur na opname werd geprobeerd patiëntje te extubereren. Na de extubatie daalde de PaO<sub>2</sub> tot ongeveer 30 mm Hg en steeg ondanks toediening van 80% O<sub>2</sub> niet meer. Besloten werd tot reïntubatie.

De  $\text{PO}_2$  electrode bleef goed functioneren maar vermoedelijk door een defecte connectie van de electrode met de versterker moest de katheter echter na 55 uur verwijderd worden. Bij nadjking "in-vitro" werden geen afwijkingen van de electrode-eigenschappen geconstateerd. De patiënt werd nog enkele dagen intermitterend beademd, met een uiteindelijk gunstig klinisch verloop.

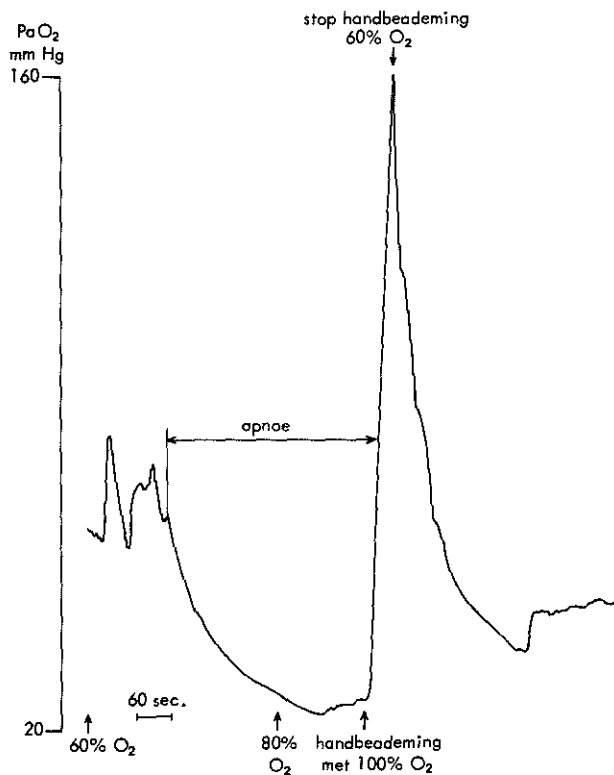


Fig. 32 Het effect van een langdurige aanval van apnoe op de  $\text{PaO}_2$ . Ondanks stimulatie en toediening van 80%  $\text{O}_2$  in plaats van 60%  $\text{O}_2$  werd geen stijging van de  $\text{PaO}_2$  waargenomen waarna met handbeademing met 100%  $\text{O}_2$  werd begonnen.



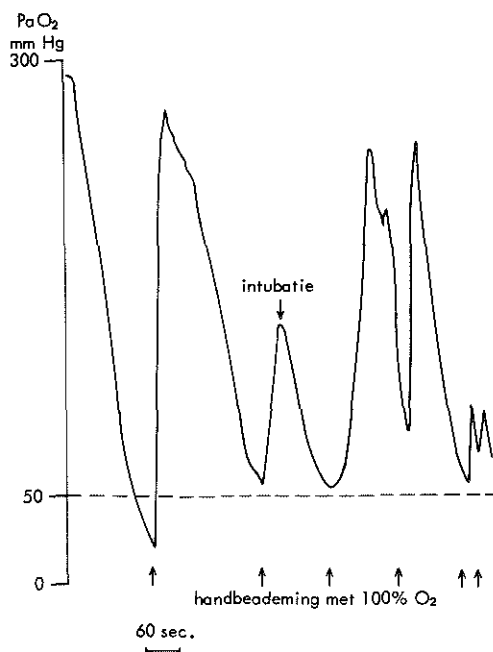


Fig. 33 De bewaking van de PaO<sub>2</sub> tijdens de intubatieprocedure waarbij intermitterend via handbeademing 100% O<sub>2</sub> werd toegediend wanneer de PaO<sub>2</sub> beneden de 50 mm dreigde te dalen.

#### Patiënt IV

Dit was een jongen welke na een zwangerschapsduur van 33 weken met een gewicht van 1580 gram werd geboren. Patiëntje kreeg de eerste dag na de geboorte ademhalingsmoeilijkheden. Op de thoraxfoto was een reticulaire tekening te zien, welke kenmerkend is voor hyalinemembranen. De tweede dag na de geboorte kreeg hij bovendien apnoe-aanvallen en werd naar het Sophia Kinderziekenhuis verwezen.

Na opname werd 50% O<sub>2</sub> met 5 cm C.P.A.P. toegediend. De arteriële katheter werd zonder complicaties ingebracht en was wederom direct actief. Tijdens de behandeling met

C.P.A.P. kreeg hij incidenteel een apnoe-aanval. Bij regelmatig en goed doorademen werd een goede  $\text{PaO}_2$  gemeten welke met 3 cm C.P.A.P. niet duidelijk toenam. Wel werden de apnoe-aanvallen zonder C.P.A.P. frequenter waarbij de  $\text{PaO}_2$  aanzienlijk daalde (Fig. 34).

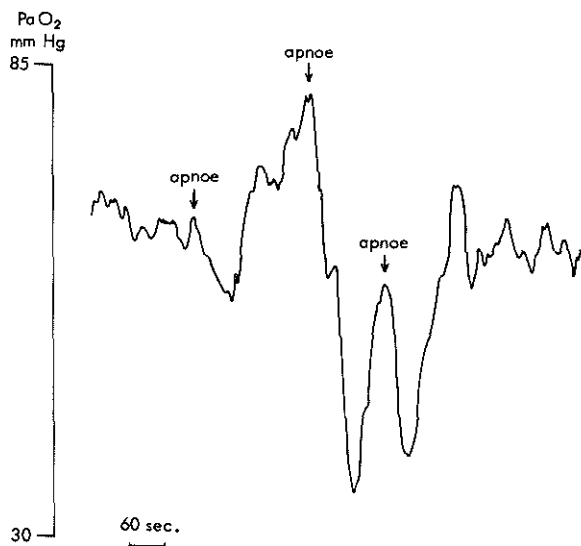


Fig. 34 De  $\text{PaO}_2$  tijdens frequente apnoe-aanvallen

Ook een hyperoxygenatietest met 80%  $\text{O}_2$  toonde aan dat de ventilatie/perfusie verhouding in de long niet sterk gestoord was. De  $\text{PaO}_2$  steeg hierbij tot 280 mm Hg. In figuur 35 is een door de ijksensor en katheter gemeten  $\text{PaO}_2$  weergegeven. Tussen het afnemen van het bloedmonster en het meten van de  $\text{PaO}_2$  in de ijksensor verliepen ongeveer 60 seconden. Deze tijdsduur voor stabilisatie is een gevolg van de responsietijd van de ijksensor en het opwarmen tot  $37^\circ\text{C}$  van het bloedmonster in de meetcapillair. Twaalf uur na opname werd de C.P.A.P. gestaakt en werd 25% zuurstof aan patiëntje toegediend. De klinische toestand van de patiënt

verbeterde verder ook zonder C.P.A.P. waarbij de  $\text{PaO}_2$  tijdens toediening van 25%  $\text{O}_2$  tussen de 70 en 90 mm Hg varieerde. 24 uur na opname werd de arteriekatheter verwijderd. Het verdere verloop was ongecompliceerd.

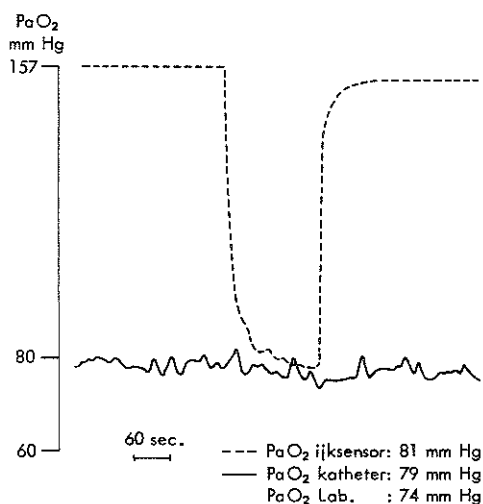


Fig. 35 Het vergelijken van de door de ijsensor, de katheter en het laboratorium gemeten  $\text{PaO}_2$  waarde.

#### Patiënt V

Dit was een jongen welke na een zwangerschapsduur van 31 weken met een gewicht van 1420 gram werd geboren. Hij werd de tweede dag na de geboorte naar het Sophia Kinderziekenhuis verwezen in verband met geleidelijk toenemende ademhalingsproblemen. Hij had duidelijk intercostale in-trekkingen en kreunde. Op de thoraxfoto waren echter geen aanwijzingen voor hyalinemembranen te vinden. Er werd 60%  $\text{O}_2$  toegediend waarna een  $\text{PO}_2$  katheter via de navelarterie in de aorta werd gebracht. De  $\text{PO}_2$  electrode was direkt

actief en gaf na ongeveer 10 minuten een stabiele  $\text{PaO}_2$ . Kort na opname werd een hyperoxygenatietest uitgevoerd met 100%  $\text{O}_2$  (Fig. 36).



Fig. 36 Hyperoxygenatietest met 100%  $\text{O}_2$  met zeer geringe stijging van de  $\text{PaO}_2$ .

Hierbij steeg de  $\text{PaO}_2$  niet verder dan 100 mm Hg. Dit wees op een aanzienlijke rechts-links shunt. Recent zijn door Levin et al. (1976) een aantal patiënten beschreven die ondanks een normaal röntgenologisch longbeeld toch sterke onderverzadiging hadden. Hierbij zou onder invloed van een verhoogde pulmonale vaatweerstand menging van zuurstofarm bloed van de arteria pulmonalis met zuurstofrijk bloed van de aorta via de ductus Botalli plaatsvinden (rechts-links shunt) (zie figuur 3). Tengevolge van deze shunt kan in de rechter arteria radialis een hogere  $\text{PaO}_2$  gemeten worden dan in de aorta. Bij deze patiënt werd aan deze mogelijkheid gedacht. Er werd via een percutane punctie een arteriekatheter in de rechter arteria radialis gebracht, waarna de  $\text{PaO}_2$  in de arteria radialis gelijktijdig met de  $\text{PaO}_2$  in de aorta werd gemeten. Deze waren bij herhaling gelijk zodat een belangrijke rechts-links shunt via de ductus Botalli op dat moment als uitgesloten mocht worden beschouwd. Figuur 37 laat zien dat tijdens het afnemen van een bloedmonster voor bepaling van een vergelijkende  $\text{PaO}_2$  waarde door het laboratorium de door de katheter gemeten  $\text{PaO}_2$

waarden aanzienlijk kunnen fluctueren.

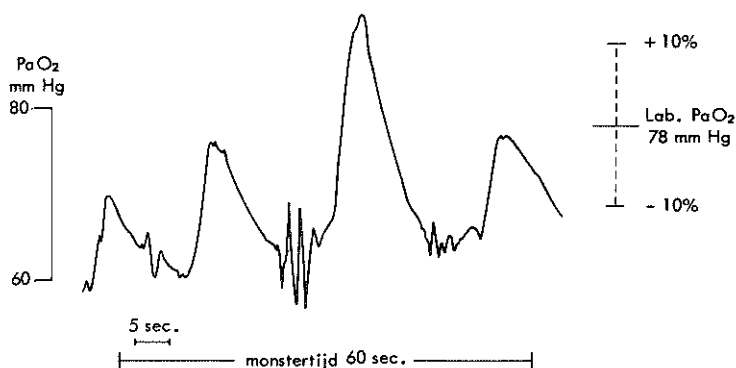


Fig. 37 De fluctuaties van de  $\text{PaO}_2$  tijdens het afnemen van een bloedmonster uit de  $\text{PO}_2$  katheter voor een "vergelijkende"  $\text{PaO}_2$  bepaling door het laboratorium. De papiersnelheid is 2 mm/sec.

De laboratoriumwaarde, met een 10% afwijking naar boven of beneden, staat rechts in de figuur afgebeeld. Hieruit blijkt dat een vergelijking van de  $\text{PaO}_2$  van de katheter met die van het laboratorium aanzienlijke onnauwkeurigheden kan opleveren. De toestand van de patiënt verbeterde geleidelijk en één dag na opname werd opnieuw een hyperoxygenatietest gedaan met 100% zuurstof, waarbij de  $\text{PaO}_2$  steeg tot 300 mm Hg. Na 48 uur meten werd de reactie van de katheter duidelijk trager. Na het verwijderen van de arteriekatheter werd deze "in-vitro" nageijkt waarbij bleek dat de electrode goed functioneerde. Mogelijk dat de verminderde reactiesnelheid veroorzaakt werd door thrombusvorming aan de katheterpunt. Tijdens het verdere verloop hebben zich bij de patiënt geen complicaties voorgedaan.

## Patiënt VI

Dit was een meisje dat na een zwangerschapsduur van 31 weken werd geboren met een gewicht van 1200 gram. Direkt na de geboorte kreeg patiëntje ademhalingsproblemen en werd zonder extra zuurstof cyanotisch. Op de thoraxfoto was een ernstige graad van halinemembranen te zien. Zij werd uit een ziekenhuis in de periferie naar de "intensive-care" van de pasgeborenenafdeling van het Sophia Kinderziekenhuis getransporteerd.

Direkt na opname kreeg patiëntje een ernstige apnoe en werd geïntubeerd. Beademing met behulp van de A.I.V. werd begonnen. De beademingsinstelling was als volgt: flow 5L/min.; frequentie 30/min.; inspiratie/expiratie verhouding 2:1; P.max. 25 cm; P.E.E.P. 5 cm. Zij kreeg 60% zuurstof toegediend. Voor de bewaking van de  $\text{PaO}_2$  werd een  $\text{PO}_2$  katheter Fr.  $3\frac{1}{2}$  met lumen ingebracht. Hierbij deden zich geen complicaties voor. De electrode was direkt actief en na 10 minuten redelijk stabiel. De katheter werd gevuld met een fysiologisch zout oplossing met 5E heparine/ml. Totaal werd gedurende 77 uur gemeten. Na twee calibraties binnen de eerste twee uur na het begin van de meting, waren geen verdere calibraties noodzakelijk. Een kort na opname uitgevoerde hyperoxygenatietest wees op een redelijk goede ventilatie/perfusie verhouding. Bij toediening van 100%  $\text{O}_2$  steeg de  $\text{PaO}_2$  tot 385 mm Hg. Op geleide van de continue  $\text{PaO}_2$  meting kon de zuurstofconcentratie de eerste uren na opname dan ook geleidelijk worden verlaagd van 60% naar 40%. Daling van 50%  $\text{O}_2$  naar 40%  $\text{O}_2$  werd direkt gevolgd door een aanzienlijke daling van de  $\text{PaO}_2$  (Fig. 38). Ook de Pmax. kon geleidelijk worden verlaagd van 25 naar 22 cm  $\text{H}_2\text{O}$ . Een verkorting van het inspiratiepercentage van 66% naar 50% werd echter gevolgd door een duidelijke daling van de  $\text{PaO}_2$  zodat de oorspronkelijke inspiratie/expiratie verhouding werd gehandhaafd. Onrust of huilen van de patiënt ging gepaard met een aanzienlijke daling van de  $\text{PaO}_2$  (Fig. 39), mogelijk door een toename van de rechts-links shunt via

het forame ovale of de ductus Botalli of door insufficiënt ademen tijdens het huilen.

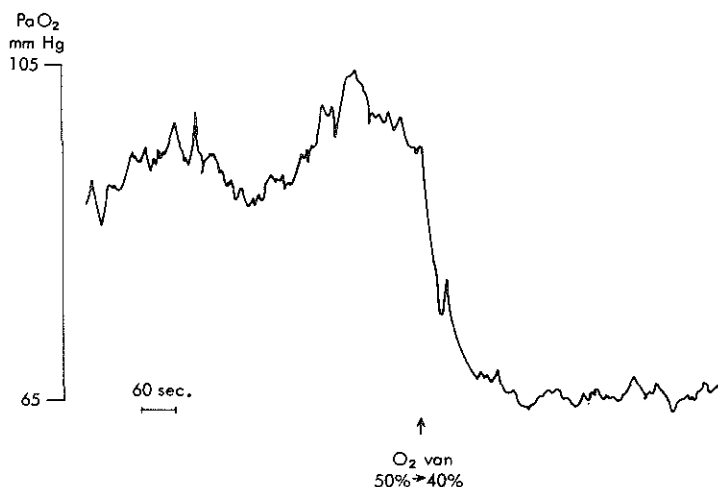


Fig. 38 Daling van de PaO<sub>2</sub> tijdens verlaging van de zuurstofconcentratie van het aan de patiënt toegediende gasmengsel van 50% naar 40%.

Geleidelijk ging de toestand van patiëntje echter achteruit. Tijdens de toediening van 40% O<sub>2</sub> daalde de PaO<sub>2</sub> tot ongeveer 50 mm. Opvallend was dat met het dalen van de PaO<sub>2</sub> ook de fluctuaties van de PaO<sub>2</sub> minder werden. Bij een opnieuw uitgevoerde hyperoxygenatietest met 100% steeg de PaO<sub>2</sub> niet verder dan 150 mm Hg, wat de klinische indruk van het achteruitgaan van de longfunctie bevestigde. Na ongeveer 24 uur meten werd een acute daling van de PaO<sub>2</sub> van 60 mm Hg naar ongeveer 30 mm Hg waargenomen (Fig. 40).

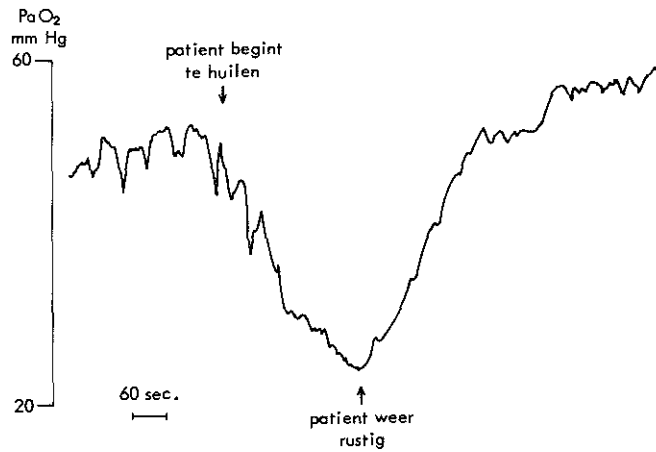


Fig. 39 Daling van de  $\text{PaO}_2$  tijdens huilen gevolgd door stijging van de  $\text{PaO}_2$  na huilen.

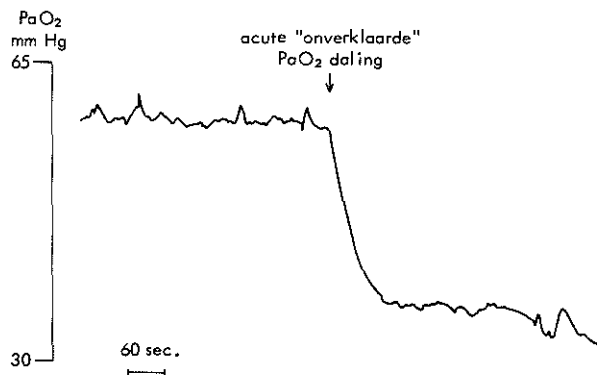


Fig. 40 Plotselinge  $\text{PaO}_2$  daling zonder klinische verschijnselen bij de patiënt.



Klinisch viel bij de patiënt geen achteruitgang te constateren. Ondanks verhoging van de concentratie van de toegevoerde zuurstof tot 80% trad geen verbetering van de  $\text{PaO}_2$  op. Pas enige tijd later werd een thoraxfoto gemaakt, waarop een massale spanningspneumothorax aan de linkerzijde werd gezien. Tijdens het ontlasten van de spanningspneumothorax trad een snelle verbetering van de  $\text{PaO}_2$  op (Fig. 41).

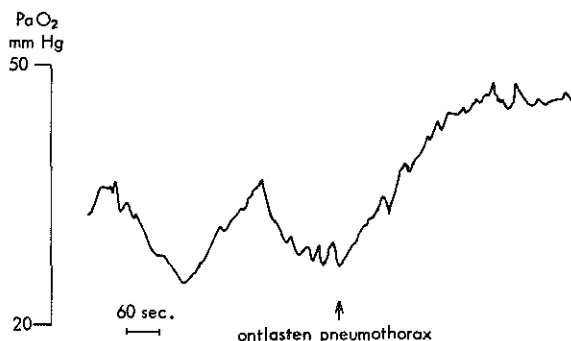
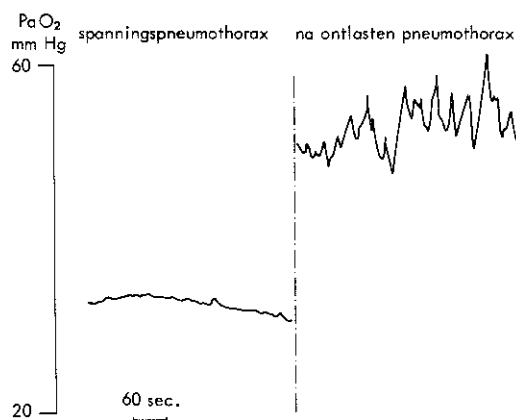


Fig. 41 Stijging van de  $\text{PaO}_2$  na het ontlasten van de pneumothorax.

Kort daarop ontstond aan de rechterkant eveneens een massale spanningspneumothorax. Opvallend was dat de fluctuaties van de  $\text{PaO}_2$  voor het ontlasten van de spanningspneumothorax veel geringer waren dan na het ontlasten (Fig. 42). Zowel in de linker- als in de rechter pleuraholte werd een thoraxdrain ingebracht en een continue zuigdrainage werd begonnen. Tijdens deze ingrepen was de lichaamstemperatuur van de patiënt gedaald tot  $34^{\circ}\text{C}$ . Tijdens het herstel van de lichaamstemperatuur tot  $37^{\circ}\text{C}$  werd een geleidelijke stijging van de  $\text{PaO}_2$  gezien zodat de concentratie van de ingeademde zuurstof kon dalen van 80% naar 60%.



**Fig. 42** Verschil in fluctuaties en de waarden van de  $\text{PaO}_2$  voor en na het ontlasten van de pneumothorax.

Wanneer de patiënt endotracheaal werd uitgezogen daalde de  $\text{PaO}_2$  aanzienlijk, waarbij de  $\text{PaO}_2$  ondanks handbeademing met de "AMBU bag", welke was aangesloten op 100%  $\text{O}_2$ , niet steeg. Wanneer met een "Jackson Rees" systeem 100%  $\text{O}_2$  werd toegediend, steeg de  $\text{PaO}_2$  wel (Fig. 43). De patiënt werd op dat moment met 60%  $\text{O}_2$  beademd. Bij handbeademing met de "AMBU-bag" wordt de toegevoerde zuurstof vermengd met buitenlucht, welke bij handbeademing in het systeem wordt aangezogen. Hierdoor werd de uiteindelijke concentratie van de via het "AMBU"-systeem toegevoerde zuurstof niet hoog genoeg om de  $\text{PaO}_2$  van deze patiënt te laten stijgen. Na het herstellen van de verbinding met de A.I.V. begon de  $\text{PaO}_2$  weer te stijgen, doch bereikte pas na circa 15 minuten de waarde van voor het uitzuigen.

Tijdens het intraveneus toedienen van 3 ml gentamycine 1:1 verdund met steriel water trad bij herhaling een acute daling van de  $\text{PaO}_2$  op (Fig. 44). Tijdens perioden dat geprobeerd werd patiënt weer zelf te laten ademen, traden regelmatig aanvallen van apnoe op waarbij de  $\text{PaO}_2$  direkt voor en

direkt na een apnoe steeg (Fig. 45).

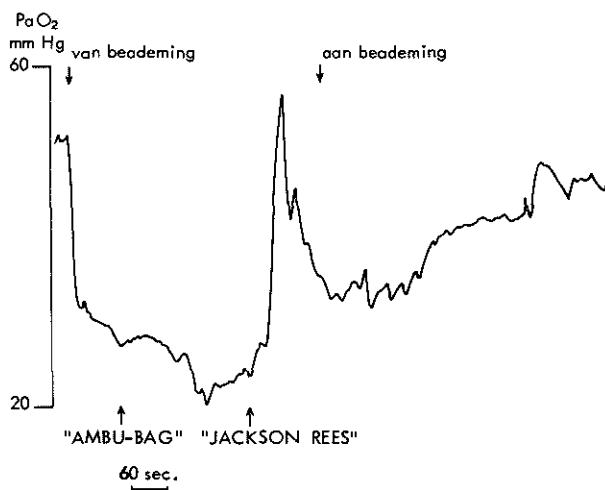


Fig. 43 De daling van de PaO<sub>2</sub> na ontkoppeling van de beademingsmachine voor het uitzuigen van de trachea. Ondanks handbeademing met de "AMBU-bag" werd geen stijging van de PaO<sub>2</sub> waargenomen. Pas met handbeademing met het Jackson-Rees systeem (100% O<sub>2</sub>) werd een stijging van de PaO<sub>2</sub> waargenomen.

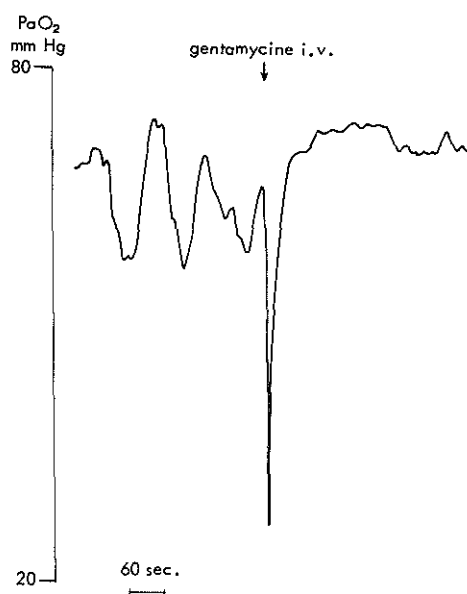


Fig. 44 Acute daling van de PaO<sub>2</sub> na het intraveneus toedienen van gentamycine.

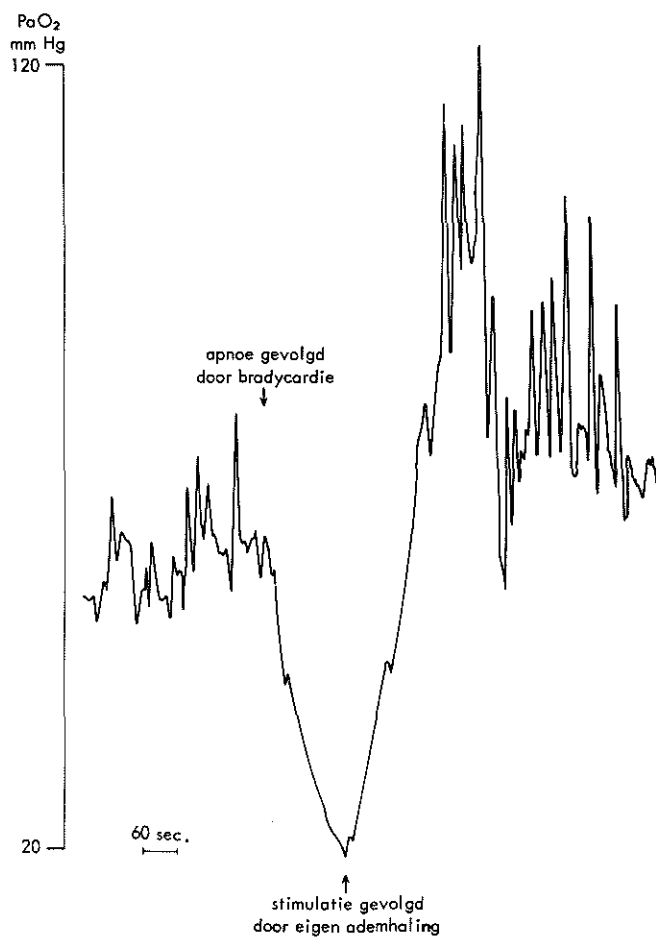


Fig. 45 Stijging van de PaO<sub>2</sub> vlak voor en direkt na een aanval van apnoe.

Ondanks een aanvankelijke verbetering ging de toestand van de patiënt geleidelijk achteruit. De  $\text{PaO}_2$  daalde tot lage waarden waarop de zuurstofconcentratie verhoogd moest worden. Patiëntje ontwikkelde scleroedeem hetgeen naast het bestaande hoge bilirubinegehalte een indicatie vormde voor het uitvoeren van een wisseltransfusie met vers gehepariniseerd bloed. Hoewel het nog mogelijk was om 77 uur na het begin van de meting bloedmonsters door de katheter op te trekken, was een vlot uitgevoerde wisseltransfusie niet mogelijk zodat de  $\text{PO}_2$  katheter werd vervangen door een gebruikelijke Fr.  $3\frac{1}{2}$  arteriekatheter. Ondanks alle maatregelen is patiëntje 7 dagen na opname helaas overleden. Er werd geen obductie toegestaan.

## Hoofdstuk IV

### BESPREKING VAN DE RESULTATEN

#### IV.1. Bespreking van de door ons geconstrueerde PO<sub>2</sub> katheter

##### IV.1.1. Technische aspecten

In de literatuur over zuurstofelectrodes welke werden geconstrueerd voor het continu meten van de PaO<sub>2</sub> bij pasgeborenen, wordt slechts zeer summier ingegaan op de eisen welke aan de te gebruiken materialen moeten worden gesteld. Van essentieel belang is dat de gebruikte materialen over langere tijd (minstens 4 dagen) waterdicht zijn. Ieder waterlek naar de kathode veroorzaakt een foutieve PO<sub>2</sub> meting.

In navolging van Clark (1956) is bij alle tot nu toe beschreven PO<sub>2</sub> electrodes gebruik gemaakt van een electrolytoplossing om de door de reductie van zuurstof ontstane stroom van de kathode naar de anode te geleiden. In de literatuur heerst echter geen overeenstemming over de samenstelling van de electrolytoplossing. Bijna altijd wordt gebruik gemaakt van een gebufferde KCl oplossing met een pH welke varieert van 7 (Radiometer electrolyt) tot 11.2 (Hahn et al., 1975). Door enkele "in-vitro" experimenten werd door ons waarschijnlijk gemaakt dat het te gebruiken electrolyt continu in oplossing moet zijn, waardoor óf een ruime hoeveelheid electrolytoplossing óf een constante watertoevoer naar de electrolytruimte noodzakelijk is. De constructie van een relatief grote electrolytkamer bij deze microkatheters is per definitie onmogelijk. Men kan bij deze katheters dan gebruik maken van zeer geringe hoeveelheden electrolytkristallen welke worden opgelost door het water dat door de membraan dringt (Parker et al., 1975), of van een membraan welke permeabel is voor electrolyten (Harris en Nugent, 1973).

Bij de constructie van onze zuurstofelectrode werd gebruik gemaakt van zuiver polystyreen als membraan materiaal zonder dat electrolyt werd aangebracht tussen de membraan en de electrode. Polystyreen is goed permeabel voor water en reductie van zuurstof zal dan ook plaatsvinden in een milieu met water waarin mogelijk, met routine laboratorium-apparatuur niet te meten, hoeveelheden electrolyt zijn opgelost. Bij de electrochemische reactie aan de anode wordt water gevormd (zie blz. 46) waardoor bij voldoende aanvoer van water door de membraan naar de electrode een continu water milieu ontstaat waarin de door reductie van  $O_2$  ontstane stroom geleid wordt.

Door ons onderzoek werd aangetoond dat polystyreen in een water milieu permeabel is voor een elektronenstroom. Hoe deze stroom wordt geleid is niet zeker, maar zeer waarschijnlijk zijn hiervoor  $H^+$  en  $OH^-$  ionen verantwoordelijk. Door deze eigenschap van polystyreen wordt in principe de constructie mogelijk van een door polystyreen bedekte kathode, welke via een radialiskatheter intra-arterieel kan worden ingebracht en een daarvan separaat op de huid bevestigde anode. Deze kathode kan dan een nog kleinere diameter hebben (0.4 mm) dan die van de huidige  $PO_2$  electrode (0.6 mm) waardoor continue  $PaO_2$  meting via deze zeer kleine katheter mogelijk zal kunnen worden. Rooth (1961) beschrijft reeds een dergelijke  $PaO_2$  meting zonder aan te geven op welk principe deze meting zou kunnen berusten.

De  $PO_2$  katheters worden voor gebruik "in-vivo" gasgestेरiliseerd. Dit sterilisatieproces duurt drie dagen, waarbij de katheter volkomen uitdroogt. Daarna kan de katheter gedurende langere tijd bewaard worden. "In-vivo" werd altijd een 30-50% lagere stroomsterkte gemeten dan "in-vitro". Mogelijk dat niet alleen de grotere diffusieweerstand van bloed voor zuurstof hiervoor mede verantwoordelijk is, maar vooral ook het droog steriliseren en het daarna droog bewaren. Tijdens de eerste uren van de "in-vivo" meting zal door wateropname de membraandikte kunnen toenemen. Hierdoor neemt



de gevoeligheid van de electrode af. Bij alle "in-vivo" metingen daalde de  $\text{PaO}_2$  gedurende de eerste twee uren nog enigszins waardoor recalibratie noodzakelijk was. Verdere recalibraties werden uitgevoerd als twee opeenvolgende vergelijkende  $\text{PaO}_2$  waarden van het laboratorium en de katheter een verschil in dezelfde richting hadden van meer dan 10%. Van de zes bij de patiënten gebruikte katheters moest er één na 12 en 21 uren gerecalibreerd worden. Bij de andere vijf was geen recalibratie noodzakelijk.

Voor het bepalen van de vergelijkende  $\text{PaO}_2$  waarde moet bloed uit de katheter worden opgezogen. Bij het "in-vivo" gebruik van onze katheter kon uit drie van de zes katheters na 24 uur geen bloed meer worden opgezogen, hoewel infunderen met infuusvloeistof nog wel mogelijk was. Bij de zesde patiënt raakte de katheter na 36 uur geblokkeerd. Nadat gedurende drie uur de polarisatiespanning aan de kathode was uitgeschakeld, kon echter weer vlot bloed via de katheter worden afgenomen. Mogelijk dat het over de anode- en kathodedraad aangelegde spanningsveld bloedeiwitten of bloedplaatjes aantrekt, waardoor het lumen van de katheter geleidelijk verstopt kan raken. Een katheter met één lumen voor de verbindingsdraden van de electrode naar de  $\text{PO}_2$  versterker en één lumen voor het afnemen van bloedmonsters, zal dit probleem mogelijk kunnen verhelpen.

Vergelijkt men de constructie en de "in-vitro" eigenschappen van onze  $\text{PO}_2$  electrode met de door de groep van Parker geconstrueerde  $\text{PO}_2$ -electrode, dan komen een aantal verschilpunten naar voren. Een principiële verschil tussen beide electrodes ligt in het feit dat door Parker wel electrolyt tussen de membraan en de electrode wordt aangebracht, terwijl dat bij onze electrode niet het geval is. De Parker electrode kan niet in een Fr.  $3\frac{1}{2}$  katheter worden geconstrueerd waardoor bij pasgeborenen met een navelarterie met een voor een Fr. 5 katheter te kleine diameter, geen  $\text{PO}_2$  katheter kan worden ingebracht. De in dit proefschrift beschreven electrode kan in een Fr.  $3\frac{1}{2}$  katheter worden geconstrueerd

waarin bovendien een lumen aanwezig is. De constructie en toepassing van een dergelijke  $PO_2$  katheter bij een zieke pasgeborene is nog niet eerder beschreven. De 95% responsietijd van onze electrode varieert van 10-20 seconden. Dankzij deze korte responsietijd kon worden aangetoond dat bij de pasgeborene met ademhalingsproblemen en zuurstoftherapie in korte tijd aanzienlijke  $PaO_2$  fluctuaties kunnen optreden. Deze kunnen door de Parker electrode (95% responsietijd gemiddeld 60 seconden) slechts gedeeltelijk worden weergegeven. Hierdoor is deze laatste electrode zeer bruikbaar voor het volgen van de  $PaO_2$  "trend" en minder geschikt voor onderzoek doeleinden. Door het inschakelen van een elektrische tijdconstante van 15, 30 of 60 seconden bij de  $PO_2$  versterker, kan met onze  $PO_2$  electrode dezelfde responsietijd bereikt worden als die van de "Parker" electrode waardoor onze katheter zowel voor onderzoek als voor "trend"-bewaking gebruikt kan worden. (zie Fig. 46).

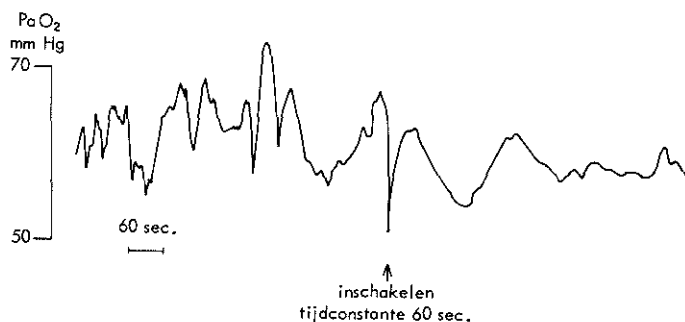


Fig. 46 Het effect van het inschakelen van een tijdconstante van 60 seconden op de registratie van de fluctuaties van de  $PaO_2$ .

#### IV.1.2. De betrouwbaarheid van het gebruik van de katheter "in-vivo"

Om de werking van een  $PO_2$  electrode "in-vivo" te kunnen controleren, wordt in het algemeen via de  $PO_2$  katheter regelmatig bloed afgenomen voor een controle  $PaO_2$  bepaling door het laboratorium. De door de katheter en het laboratorium gemeten  $PaO_2$  waarden dienen dan zo goed mogelijk overeen te komen. Evenals Conway et al. (1976) een hoge correlatie ( $r = 0.92$ ) vonden tussen de "Parker" electrode en het laboratorium, vonden wij een hoge correlatie tussen de door het laboratorium en onze katheter gemeten  $PaO_2$  waarden in het gebied tussen 50 en 90 mm Hg ( $r = 0.90$ ) (zie blz.69). De standaarddeviatie was in dit meetgebied ongeveer even hoog (8.0 mm Hg) als de door Flenley et al. in 1967 veronderstelde spreiding van de laboratoriumwaarden ( $\pm 10\%$ ). Het verschil tussen de door de katheter en het laboratorium gemeten  $PaO_2$  waarde kan dus door beide worden veroorzaakt. De vraag doet zich voor of een nauwkeurige "in-vivo" ijking van een continu gemeten  $PaO_2$  waarde wel goed mogelijk is. Immers, zoals wij bij de vijfde patiënt zagen, kan de  $PaO_2$  in 1 minuut aanzienlijk fluctueren (zie Fig. 22), waardoor de  $PaO_2$  van het bloedmonster sterk afhankelijk wordt van deze fluctuaties en de snelheid waarmee het bloedmonster wordt afgenomen. Hierdoor kan soms moeilijk worden vastgesteld met welke door de katheter gemeten  $PaO_2$  waarde die van het bloedmonster moet worden vergeleken. De 95% responsietijd van de electrode is in dit verband van belang, aangezien een electrode met een korte responsietijd (10-20 seconden) deze fluctuaties betrouwbaarder zal meten dan een katheter met een responsietijd van een minuut, zoals de "Parker"-electrode.

Teneinde aan het bezwaar van een te groot bloedverlies en transport tegemoet te komen, werd door ons een in hoofdstuk III.1. beschreven ijksensor geconstrueerd welke naast de patiënt werd opgesteld. Deze ijksensor is zo geconstrueerd dat hij steriel op de  $PO_2$  katheter kan worden aangesloten

waardoor het mogelijk is zonder bloedverlies de door de katheter gemeten  $\text{PaO}_2$  te vergelijken met de  $\text{PaO}_2$  van de ijk-sensor. De ijk-sensor kan ook niet-steriel worden gebruikt op de "intensive-care" afdeling, waardoor de  $\text{PaO}_2$  bepaling van bloedmonsters van meerdere patiënten tegelijk mogelijk is. Voor een  $\text{PaO}_2$  bepaling door de ijk-sensor is 0.05-0.1 ml bloed nodig waardoor frequent ijken slechts zeer gering bloedverlies voor de pasgeborene betekent. In dit verband dient wel te worden opgemerkt dat deze ijk-sensor nog niet het zuur/base evenwicht kan bepalen. De met behulp van de katheter bepaalde  $\text{PaO}_2$  waarden werden vergeleken met de door de ijk-sensor en het laboratorium bepaalde  $\text{PaO}_2$  waarden. Uit de resultaten blijkt niet dat het transport een belangrijke oorzaak kan zijn geweest van de geconstateerde spreiding van de in dit onderzoek met behulp van de katheter gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden wanneer deze werden vergeleken met de door de ijk-sensor en het laboratorium bepaalde  $\text{PaO}_2$  waarden.

Begrijpelijk(er)wijs kan men bij de pasgeborene niet experimenteren met de concentratie van de zuurstof in het toegediende gasmengsel. Teneinde de katheter in het lage en hoge  $\text{PaO}_2$  gebied te kunnen ijken, werd voor een dierexperiment gekozen. In het dierexperiment werden de meeste waarnemingen gedaan in het  $\text{PaO}_2$  gebied van 90 tot 140 mm Hg en een aantal in het  $\text{PaO}_2$  gebied tussen 20 en 50 mm Hg. De correlatiecoëfficiënt van de door de katheter en het laboratorium gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden was hierbij goed (0.94) en de spreiding ongeveer even groot als bij de metingen bij de pasgeborenen ( $\text{S.D.} \pm 8.7 \text{ mm}$ ). In het lage  $\text{PaO}_2$  gebied was de spreiding evenwel geringer. Dit kan samenhangen met het feit dat in het lage  $\text{PaO}_2$  gebied het haemoglobine niet optimaal verzadigd is waardoor minder vrije zuurstof in het bloed beschikbaar is voor uitwisseling met de omgeving van het bloed. Dit werd eveneens waargenomen wanneer men de met behulp van de katheter gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden vergeleek met de door de extracorporale ijk-sensor gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden. De door de ijk-sensor gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden werden ook

bij het dierexperiment vergeleken met de door het laboratorium bepaalde  $\text{PaO}_2$  waarden. De correlatiecoëfficiënt was goed (0.97) en de spreiding was ook voor deze waarnemingen vooral in het hoge gebied het meest uitgesproken (S.D.  $\pm 8.0$  mm). In het dierexperiment werd tevens nagegaan hoe de reactie van de katheter op de toediening van verschillende zuurstofconcentraties aan het begin en aan het eind van het experiment was (zie Fig. 15 blz.62). Hiertoe werd de reactie van de katheter zonder electrolyt vergeleken met die van de in II.2. beschreven katheter met electrolytkamer waarmee reeds zeer betrouwbare "in-vivo" metingen in andere dierexperimenten werden verricht. Doordat de 95% responsietijd van beide katheters gelijk was (14 seconden) konden de veranderingen van de  $\text{PaO}_2$  vrijwel gelijktijdig door beide katheters worden waargenomen. Tijdens de eerste 24 uur van het dierexperiment vertoonden geen van beide katheters ten opzichte van de laboratoriumwaarden een "drift". Na 24 uur continu  $\text{PaO}_2$  meten werd vrij plotseling een verhoogde gevoeligheid van de electrode zonder electrolyt waargenomen. Nadat recalibratie had plaatsgevonden, werd gedurende de volgende drie uur van het experiment geen verdere verandering van de gevoeligheid geconstateerd.

Het is mogelijk dat veranderingen aan het platina-oppervlak, zoals door Lingane werden beschreven (1961) voor dit verschijnsel verantwoordelijk zijn. Opvallend was dat de bij de zieke pasgeborenen beschreven  $\text{PaO}_2$  fluctuaties in het dierexperiment niet werden waargenomen. Naar we mogen aannemen blijven de ventilatie/perfusie verhoudingen in normale longen, die met een vrijwel niet veranderende zuurstofconcentratie onder narcose worden beademd, ongeveer gelijk.

Hoewel het aantal "in-vivo" metingen met de door ons construeerde  $\text{PO}_2$  katheter nog beperkt is, wijzen de waarnemingen bij de pasgeborenen en bij de hond niet op een systematische drift van de electrode. Bij één van de zes  $\text{PO}_2$  katheters welke bij de patiënten werden gebruikt werd

een systematische "drift" omlaag waargenomen. Ook "in-vitro" was deze "drift" bij de katheter geconstateerd. Gezien de nog beperkte klinische ervaring met de door ons geconstrueerde electrode lijkt een regelmatige ijking met de door het laboratorium of de ijksensor gemeten  $\text{PaO}_2$  bij toekomstige metingen voorlopig nog zinvol. Wordt bij deze ijking een verschil van meer dan 10% tussen de twee  $\text{PaO}_2$  waarden geconstateerd, dan dient de ijking bij voorkeur binnen korte tijd nog tweemaal herhaald te worden. Blijkt de geconstateerde afwijking in dezelfde richting wederom meer dan 10% te bedragen, dan dient recalibratie plaats te vinden. Voor deze ijking kan de door ons beschreven extracorporale sensor worden gebruikt. De resultaten van de door deze ijksensor gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden zijn in ons onderzoek minstens even betrouwbaar gebleken als de door het laboratorium gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden. Vooral 's nachts kan deze ijksensor een belangrijke vermindering van de werklust voor het laboratoriumpersoneel betekenen.

#### IV.2. De klinische toepassing van de $\text{PO}_2$ katheter

Welke kinderen komen nu voor bewaking van de  $\text{PaO}_2$  in aanmerking? Ons insziens moet van alle kinderen met ademhalingsproblemen, waarvan men kan verwachten dat zij gedurende langere tijd extra zuurstof nodig zullen hebben, de  $\text{PaO}_2$  frequent, zo mogelijk continu, worden bewaakt ter voorkoming van een voor de ogen schadelijke hoge  $\text{PaO}_2$  of een voor de hersenen gevaarlijk lage  $\text{PaO}_2$ . Hierbij zal men er naar moeten streven dat de  $\text{PaO}_2$  zich tussen de 60 en 90 mm Hg handhaaft.

In onze kliniek wordt de  $\text{PaO}_2$  bij patiënten met zuurstoftherapie tenminste elke vier uur gecontroleerd. Met dit régime werden de laatste jaren bij oogheelkundig naonderzoek geen patiënten met retrolentale fibroplasie meer gezien. Recent is de prognose van het kind met een zeer laag geboortegewicht ( $\leq 1000$  gram) sterk verbeterd. Het is niet ondenkbaar dat voor deze vaak sterk preterme kinderen de

toxische  $\text{PaO}_2$  grenswaarde beneden de tot nu toe als niet gevaarlijk beschouwde  $\text{PaO}_2$  waarde ligt. Eveneens zouden frequente, kortdurende hoge  $\text{PaO}_2$  waarden tengevolge van handbeademing met extra hoge concentraties zuurstof, zoals bij aanvallen van apnoe of voor uitzuigprocedures vaak wordt toegepast, schadelijk voor de retina van de te vroeggeborene kunnen zijn (Stern, 1975). De resultaten van onze continue "in-vivo" metingen bij de patiënten, laten zien dat het gedurende iedere 3 à 4 uur intermitterend bepalen van de  $\text{PaO}_2$  niet meer kan zijn dan het voorkomen van belangrijke en langdurige veranderingen in de  $\text{PaO}_2$ . Elke verandering van de toegediende zuurstofconcentratie, elke verandering van de beademingsinstelling, elke medische of verpleegkundige handeling, kan gepaard gaan met aanzienlijke, zij het vaak kortdurende, veranderingen in de  $\text{PaO}_2$ . Bij patiënten met zuurstoftherapie waarbij de toestand verbetert, kunnen deze veranderingen snel optreden en deze dienen dan ook op de voet gevolgd te worden (zie patiënt 2). Bij patiënten met meer chronische ventilatie en perfusieproblemen zal de toestand in het algemeen slechts langzaam verbeteren waardoor juist minder frequente  $\text{PaO}_2$  controle noodzakelijk is (patiënt 3). Indien de patiënt geïntubeerd is, dient de tube regelmatig uitgezogen te worden ter voorkoming van het verstopt raken van de tube of het ophopen van bronchus-secreet in de luchtwegen. Hierbij kan de  $\text{PaO}_2$  aanzienlijk dalen zoals bij de meting van patiënt 6 in figuur 43 werd geïllustreerd. Door de continue registratie van de  $\text{PaO}_2$  kan het effect van handbeademing op de  $\text{PaO}_2$  tijdens het uitzuigen worden gecontroleerd, waardoor te hoge of te lage  $\text{PaO}_2$  waarden kunnen worden vermeden.

Het praktische belang van het kunnen registreren van de  $\text{PaO}_2$  fluctuaties werd aangetoond tijdens de meting bij de zesde patiënt. Na een plotseling optredende  $\text{PaO}_2$  daling, waren de tot dat moment voorkomende fluctuaties verdwenen, waarna enige tijd later op een thoraxfoto een massale spanningspneumothorax werd geconstateerd. Nadat de pleuraholte

werd gedraineerd, waren de fluctuaties weer duidelijk zichtbaar (zie Fig. 42). Hieruit blijkt dat het verdwijnen of verminderen van deze fluctuaties in combinatie met een daling van de  $\text{PaO}_2$  diagnostische betekenis kan hebben (zie ook Ogata et al., 1976). Wordt met een katheter gemeten welke een responsietijd heeft van ongeveer 60 seconden, zoals de "Parker" katheter, dan zijn deze fluctuaties slechts gedeeltelijk zichtbaar.

Ook tijdens intuberen kan de  $\text{PaO}_2$  gevaarlijk laag worden. Door tijdens het intuberen de  $\text{PaO}_2$  continu te bewaken kunnen langerdurende lage  $\text{PaO}_2$  waarden worden voorkomen.

Naast het bewaken van het effect van medische en verpleegkundige handelingen op de  $\text{PaO}_2$ , kan de katheter ook voor onderzoekdoeleinden worden gebruikt. Juist door de korte responsietijd kan aanzienlijk meer informatie worden ingewonnen dan bij relatief trage electrodes, waardoor onder andere onderzoek naar de invloed van verschillende typen beademing op de  $\text{PaO}_2$  mogelijk is (zie Fig. 28). Bij de meting bij de zesde patiënt werden bij herhaling een aantal door ons niet verklaarde fenomenen gezien. Tijdens het intraveneus toedienen van 3 ml 1:1 met steriel water verdunde gentamycine, trad herhaaldelijk een acute  $\text{PaO}_2$  daling op (zie Fig. 44). Deze daling van de  $\text{PaO}_2$  werd in een experimentele laboratoriumopstelling, waarbij aan met lucht verzadigd water dezelfde concentratie gentamycine werd toegevoegd, niet waargenomen. Ook vertoonde deze patiënt regelmatig periodes met ademstilstand waarbij de  $\text{PaO}_2$  onmiddelijk daalde en werd gevolgd door een bradycardie indien het normale ademritme niet snel genoeg werd hervat. Opvallend was dat kort voor en direkt na zo'n aanval van apnoe de  $\text{PaO}_2$  steeg (Fig. 45). Mogelijk dat voor een apnoe-aanval door onregelmatige, soms frequente, diepe ademhalingen de  $\text{PaO}_2$  kan stijgen waardoor de prikkel voor het ademcentrum wordt verminderd. De na de apnoe-aanval ontstane verhoging van de  $\text{PCO}_2$  zal reflectoir weer een stimulatie van de ademhaling kunnen veroorzaken, met dientengevolge stijging van



de  $\text{PaO}_2$ .

Door de continue registratie van de  $\text{PaO}_2$  met een electrode met een lange responsietijd is een "trend"-bewaking van de  $\text{PaO}_2$  mogelijk. Door de continue registratie van de  $\text{PaO}_2$  met een electrode met een korte responsietijd kunnen vermoedelijk nog vele tot nu toe onbekende fenomenen worden waargenomen. Hierbij verdient het aanbeveling om bij toekomstige metingen tegelijk met de  $\text{PaO}_2$  een cardiorespirogram van de patiënt te registreren, teneinde meer inzicht te verkrijgen in de oorzaak van de fluctuaties van de  $\text{PaO}_2$ .

#### IV.3. Continue intra-arteriële of continue transcutane $\text{PO}_2$ meting ( $\text{P}_{\text{tcO}_2}$ )?

Verwacht mag worden dat binnen afzienbare tijd de klinicus-practicus twee methoden ten dienste zullen staan om continu  $\text{PaO}_2$  te kunnen meten bij de pasgeborene met ademhalingsproblemen, met name de continue transcutane  $\text{PO}_2$  meting en de continue intra-arteriële  $\text{PaO}_2$  meting. De huidige informatie welke beschikbaar is over de indicaties en complicaties van beide methodieken rechtvaardigt niet dat de continue  $\text{PaO}_2$  meting thans reeds algemeen kan worden toegepast. Het nadeel van de transcutane  $\text{PO}_2$  meting is, dat het een indirecte methode is welke sterk wordt beïnvloed door de zuurstofdiffusie door de huid. Vooral bij beademde kinderen kan de perifere circulatie zo slecht zijn dat de  $\text{P}_{\text{tcO}_2}$  geen betrouwbare maat meer is voor de intra-arteriële  $\text{PaO}_2$  (Huch, 1974; Eberhard, 1976; Jolly et al., 1976). Zeer recent werd door de groep van Reynolds (Londen) de met een "Huch"-electrode continu gemeten  $\text{P}_{\text{tcO}_2}$  waarden vergeleken met de door een "Parker"-electrode continu gemeten intra-arteriële  $\text{PaO}_2$  waarden (le Souef et al., 1977). De metingen werden verricht bij 30 zieke pasgeborenen, waarvan er 27 beademd moesten worden. Wanneer de temperatuur van de "Huch"-electrode  $43^\circ\text{C}$  bedroeg was de overeenkomst tussen de transcutaan en de

intra-arteriëel gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden slecht. Bedroeg de electrodetemperatuur  $45^\circ\text{C}$  dan was de overeenkomst beter, maar bij deze temperatuur veroorzaakte de electrode bij een aantal kinderen brandwonden. Zij concludeerden dat de  $\text{PaO}_2$  van de door hun beschreven patiënten niet adequaat bewaakt had kunnen worden wanneer alleen de  $\text{P}_{\text{tcO}_2}$  gemeten was.

Peabody et al (1976A) beschreven de invloed van het medicament tolazoline op de  $\text{P}_{\text{tcO}_2}$  meting. Toediening van dit medicament aan pasgeborenen met pulmonale hypertensie verstoortte de  $\text{P}_{\text{tcO}_2}$  meting volkomen. Het grote voordeel van de  $\text{P}_{\text{tcO}_2}$  meting is dat het een niet invasieve methode is, gemakkelijk en langdurig toe te passen, mits men de electrode in verband met het verbrandingsgevaar van de huid frequent verplaatst. Hierbij moet men bedenken dat de responsietijd van de  $\text{P}_{\text{tcO}_2}$  electrode grotendeels wordt bepaald door de diffusiebarrière voor zuurstof van de capillairen, de huid en de electrode. In het algemeen zal de 95% responsietijd dan ook 1-2 minuten bedragen. Hierdoor kan deze methode niet meer betekenen dan een "trend"-bewaking. De electrode is thans commercieel verkrijgbaar. Mochten de tot nu toe met een prototype van de "Huch"-electrode gemeten klinische resultaten met de commerciële electrode worden bevestigd, dan kan deze methode voor een aantal pasgeborenen met ademhalingsproblemen een betrouwbare "trend"-bewaking van de  $\text{PaO}_2$  gaan betekenen.

De intra-arteriële  $\text{PaO}_2$  bewaking heeft als groot bezwaar vergeleken met de transcutane  $\text{PO}_2$  bewaking, dat het een invasieve methode is. Vooral het infectiegevaar is een bezwaar, zeker als men de katheter gedurende meer dan 48 uur in de navelarterie laat liggen. Het aantal bewezen septische complicaties bij patiënten met navelkatheters varieert sterk per centrum. Een zorgvuldige desinfectie voor het inbrengen van de katheter, een goede infectiebewaking en vooral een korte ligduur (< 48 uur), vermindert het risico aanzienlijk. Onze indruk is dat de hygiënische maatregelen, de beschikbare ruimte op de "intensive-care" afdeling én het aantal

deskundige verpleegsters dat voor iedere pasgeborene welke op een "intensive-care" afdeling wordt opgenomen beschikbaar is, vermoedelijk de belangrijkste factoren zijn bij de preventie van infectie bij deze patiënten. Het voordeel van de intra-arteriële methode is dat het een directe methode is waarmee betrouwbare informatie kan worden verkregen. Het inbrengen van een navelarteriekatheter kan ook om andere redenen dan voor het meten van de  $\text{PaO}_2$  noodzakelijk zijn. Het infunderen van hypertone vloeistoffen bij patiënten met een gevaarlijk lage bloedsuikerconcentratie, het continu registreren van de arteriële bloeddruk, het uitvoeren van een wisseltransfusie kunnen eveneens indicaties vormen voor het inbrengen van een navelkatheter.

Evenals voor de  $\text{PtcO}_2$  meting geldt voor de intra-arteriële  $\text{PO}_2$  meting dat deze methode vooralsnog beperkt zal moeten blijven tot de grotere neonatale "intensive-care" afdelingen. Meerdere informatie is vereist voordat definitieve uitspraken gedaan kunnen worden. Naar onze huidige overtuiging zal bij de ernstige zieke pasgeborenen met circulatieproblemen, hypothermie, of huidafwijkingen, intra-arteriële  $\text{PaO}_2$  bewaking de voorkeur verdienen boven transcutane  $\text{PO}_2$  bewaking. Hierbij zal men er naar moeten streven de katheter zo kort mogelijk te laten liggen. Wanneer de algemene toestand en in het bijzonder de circulatie van de patiënt verbetert, dan kan de katheter verwijderd worden en vervangen worden door een transcutane  $\text{PO}_2$  electrode.

Het is niet onmogelijk dat in de toekomst met geavanceerde technieken als massaspectrometrie transcutaan  $\text{PO}_2$  en  $\text{PCO}_2$  kan worden gemeten (Delpy en Parker, 1975). Vooralsnog lijkt deze methode te kostbaar en te afhankelijk van de conditie van de huid om algemeen te kunnen worden toegepast.

In Nederland worden thans ongeveer 170.000 kinderen per jaar geboren. Hiervan worden er ongeveer 12.000 te vroeg geboren, waarvan circa 1200 met min of meer ernstige ademhalingsproblemen. De laatste jaren is de kwaliteit van de

"intensive-care" voor deze zieke pasgeborenen belangrijk verbeterd. Met deze verbetering van de zorg voor deze kinderen is eveneens de prognose sterk verbeterd zonder dat dit heeft geleid tot een toename van het aantal lichamelijk of geestelijk gehandicapte kinderen. Vermoedelijk mede dankzij de verbetering van de resultaten bij de behandeling van deze patiënten is in Nederland een regionalisatie van de neonatale "intensive-care" ontstaan, waarbij vooral de zeven academische ziekenhuizen het transport en de opvang van de zieke pasgeborenen zijn gaan verzorgen. Per "intensive-care" centrum zullen per jaar ongeveer 150 kinderen met meer ernstige ademhalingsproblemen voor zuurstoftherapie in aanmerking komen. De zorg voor deze zieke kinderen vraagt niet alleen deskundig verpleegkundig en medisch personeel, het vraagt om continu beschikbare steunende diensten als laboratorium- en röntgenfaciliteiten en het vraagt om goede "follow-up" door een deskundig psychosociaal team. Het is duidelijk dat uit het oogpunt van handhaving van de kwaliteit van de curatieve en preventieve neonatale "intensive-care" en uit het oogpunt van kostenbewaking de al op gang gekomen regionalisatie moet worden doorgezet.

Nog altijd overlijdt ongeveer de helft van het aantal ernstige zieke tevroeggeborenen met ademhalingsproblemen. Verwacht mag worden dat door nog betere samenwerking in regionaal verband in de nabije toekomst de prognose van deze kinderen zal verbeteren, waarbij het beschikbaar komen van de continue PaO<sub>2</sub> meting een belangrijke bijdrage zal kunnen leveren.

## Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling en de toepassing van een electrode voor de continue intra-arteriële meting van de zuurstofspanning ( $\text{PaO}_2$ ) via de arteria umbilicalis bij de pasgeborene met ademhalingsmoeilijkheden. In de *inleiding* wordt in een kort historisch overzicht de betekenis aangegeven welke zuurstof heeft gekregen bij de behandeling van de pasgeborene met ademhalingsproblemen. Na het bekend worden van de relatie tussen enerzijds een te hoge zuurstofspanning en oogafwijkingen en anderzijds een te lage zuurstofspanning en hersenbeschadiging, ontstond de behoefte om bij de pasgeborene met zuurstoftherapie de  $\text{PaO}_2$  te gaan meten. Aanvankelijk was dit slechts mogelijk met behulp van intermitterende bepalingen (b.v. om de drie à vier uur), sinds kort is het mogelijk geworden de  $\text{PaO}_2$  continu te meten. Het doel van dit onderzoek was een betrouwbare zuurstofelectrode voor continue registratie van de  $\text{PaO}_2$  te ontwikkelen en toe te passen bij de zieke pasgeborene. Deze electrode moet in een navelarteriekatheter met een diameter van 1.65 mm (Fr. 5) of 1.15 mm (Fr. 3½) geconstrueerd kunnen worden.

In het *eerste hoofdstuk* wordt de huidige stand van zaken betreffende de continue  $\text{PaO}_2$  meting besproken. Ongeveer gelijktijdig zijn twee methodes ontwikkeld voor het continu meten van de  $\text{PaO}_2$ . Door Huch en medewerkers (1969) en door Eberhard en medewerkers (1972) werd de ontwikkeling van een transcutane  $\text{PO}_2$  electrode beschreven. Recent is ook door Vesterager in Kopenhagen de ontwikkeling van een transcutane  $\text{PO}_2$  electrode beschreven (1977). Ook in het Sophia Kinderziekenhuis is een transcutane  $\text{PO}_2$  electrode ontwikkeld (van 't Hof, 1977), welke binnenkort bij patiënten zal worden

toegepast. De voordelen en de nadelen van de transcutane  $PO_2$  meting worden besproken. De "Huch"-electrode is pas zeer recent commercieel verkrijgbaar, doch met het prototype zijn vooral bij patiënten met een goede perifere circulatie goede meetresultaten beschreven. De door de groep van Eberhard beschreven electrode is al langer commercieel verkrijgbaar, doch hiermee is nog te weinig klinisch onderzoek gedaan om de betrouwbaarheid van deze electrode te kunnen beoordelen. Door Parker en medewerkers is de ontwikkeling van een intra-arteriële  $PO_2$  electrode beschreven (1971). De voor- en nadelen van het gebruik van een dergelijke electrode worden besproken. De "Parker"-electrode heeft als nadelen dat deze alleen in een French 5 (1.65 mm) katheter kan worden geconstrueerd en niet in een French  $3\frac{1}{2}$  (1.15 mm) en dat de 95% responsietijd te lang is (30-90 seconden) voor onderzoekdoeleinden. Evenals voor de transcutane  $PO_2$  electrode, geldt voor de intra-arteriële  $PO_2$  electrode dat de beschikbare klinische resultaten bij pasgeborenen zeer hoopgevend zijn. Verdere studies zijn noodzakelijk alvorens een definitieve uitspraak over deze electrodes mogelijk is.

In het *tweede hoofdstuk* wordt ingegaan op de ontwikkeling en op de eisen welke aan de constructie van de in het eigen onderzoek gebruikte  $PO_2$  electrode worden gesteld. Aanvankelijk werd een electrode met electrolytkamer geconstrueerd, welke voor het gebruik bij de pasgeborene minder geschikt is. Deze electrode wordt nu al geruime tijd met goed resultaat bij dierexperimenten toegepast.

In enkele "in-vitro" onderzoeken is met deze electrode de invloed van water, de pH en de concentratie van de electrolytoplossing op de  $PO_2$  meting nagegaan. Opvallend is dat met een zuurstofelectrode zonder toepassing van electrolyt,  $PO_2$  kan worden gemeten. Wel is de gevoeligheid van een dergelijke electrode geringer dan wanneer een electrolytoplossing wordt gebruikt, doch met de huidige elektronische

apparatuur is op deze wijze de  $PO_2$  goed te meten. Hierdoor is het mogelijk een micro-electrode voor het gebruik bij pasgeborenen te construeren zonder dat een electrolyt in welke vorm dan ook wordt toegevoegd, waarbij de door reductie van zuurstof ontstane stroom in een watermilieu van de kathode naar de anode wordt geleid. Een constante aanwezigheid van water is voor deze electrode dan ook essentieel en wordt bereikt door een membraan van zuiver polystyreen te kiezen. Deze kunststof is goed permeabel voor water. Het is waarschijnlijk dat de volgende reacties bij de kathode en de anode optreden:

bij de kathode:  $O_2 + 2H_2O + 4e \longrightarrow 4OH^-$

bij de anode:  $4Ag + 4OH^- \longrightarrow 4AgOH + 4e \longrightarrow 2Ag_2O + 2H_2O$

Met behulp van enkele "in-vitro" experimenten wordt waarschijnlijk gemaakt dat polystyreen niet permeabel is voor door ons laboratorium meetbare concentraties Na, K of Cationen. De eigenschappen van de  $PO_2$  electrode worden besproken evenals de invloed van gassterilisatie op deze eigenschappen.

In het *derde hoofdstuk* worden de "in-vivo" metingen met de door ons geconstrueerde  $PO_2$  katheter met een diameter van 1.65 mm (Fr. 5) en met een diameter van 1.15 mm (Fr. 3½) beschreven. Om de door de katheter "in-vivo" gemeten  $PaO_2$  waarden te ijken, werd een speciale ijk-sensor geconstrueerd. Deze kan steriel op de  $PO_2$  katheter worden aangesloten waardoor ijking zonder bloedverlies mogelijk is. Wordt de ijk-sensor niet steriel gebruikt, dan kan hiermee van meerdere patiënten de  $PaO_2$  worden gemeten. Voor deze bepaling is 0.05-0.1 ml bloed nodig. De meeste waarnemingen bij de patiënten zijn verricht in het  $PaO_2$  gebied tussen 50 en 90 mm Hg. Teneinde de electrode ook in het voor pasgeborenen niet fysiologische  $PaO_2$  gebied te kunnen ijken, werd een dier-experiment uitgevoerd waarbij de waarnemingen in het  $PaO_2$  gebied tussen 20 en 50 en 90 en 140 mm Hg zijn gedaan.

Bij zes patiënten werd continu de intra-arteriële  $\text{PaO}_2$  gemeten. Bij vijf patiënten werd een Fr. 5 katheter met lumen gebruikt, bij één patiënt een Fr.  $3\frac{1}{2}$  katheter met lumen; metingen met behulp van een  $\text{PO}_2$  katheter van deze afmeting zijn nog niet eerder beschreven. Bij alle "in-vivo" metingen werd een hoge correlatie gevonden tussen de met behulp van de katheter gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden en de door het laboratorium en de ijksensor bepaalde  $\text{PaO}_2$  waarden. In een dierexperiment bleek dat in het  $\text{PaO}_2$  gebied tussen 20 en 140 mm Hg de standaarddeviatie van de katheterwaarden ten opzichte van de door het laboratorium en de ijksensor gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden respectievelijk 8.7 mm Hg en 9.5 mm Hg was, bij de patiënten in het  $\text{PaO}_2$  gebied tussen 50 en 90 mm Hg respectievelijk 8.0 mm en 6.0 mm Hg.

In het *vierde hoofdstuk* worden de resultaten van het "in-vitro" en "in-vivo" onderzoek besproken. Hierbij is gebleken dat de katheter aan de in hoofdstuk II gestelde eisen heeft voldaan, waaronder een drift van <10% per 24 uur en een 95% responsietijd van minder dan 15 seconden. Bij het vergelijken van de door de katheter en het laboratorium of de ijksensor gemeten  $\text{PaO}_2$  waarden werd voor alle waarnemingen een goede overeenkomst gevonden. De spreiding van de afzonderlijke waarnemingen ten opzichte van de regressielijn kan echter aanzienlijk zijn (ongeveer 10%). Een aantal factoren welke verantwoordelijk kunnen zijn voor deze spreiding worden besproken. Uit de metingen bij de patiënten is gebleken dat met een intermitterende bepaling van de  $\text{PaO}_2$  (éénmaal per 3 à 4 uur) onvoldoende informatie wordt verkregen over de invloed van verschillende medische en verpleegkundige handelingen op de  $\text{PaO}_2$ . Opvallend is dat de  $\text{PaO}_2$  van de patiënten grote en snelle fluctuaties kan vertonen. Deze snelle veranderingen kunnen onvoldoende worden gevolgd door electrodes met een lange 95% responsietijd, zoals de "Parker" electrode (30-90 sec.) of de transcutane electrode (> 60 sec.). Ze kunnen in het hogere  $\text{PaO}_2$  gebied



(80 mm Hg) groter zijn dan in het lagere  $\text{PaO}_2$  gebied (50 mm Hg). Het verdwijnen van deze fluctuaties met het tegelijkertijd dalen van de  $\text{PaO}_2$  kan mogelijk een prognostische betekenis hebben.

Het is zeer waarschijnlijk dat het continu meten van de  $\text{PaO}_2$  zal bijdragen aan de verbetering van de prognose van de zieke pasgeborene met zuurstoftherapie. Het toedienen van "enkele liters zuurstof" aan de te vroeggeborene, zonder dat de  $\text{PaO}_2$  regelmatig wordt gecontroleerd, is niet langer aanvaardbaar. Van elke pasgeborene met ademhalingsproblemen die gedurende langere tijd extra zuurstof krijgt toegediend, dient regelmatig, zo mogelijk continu, de  $\text{PaO}_2$  bepaald te worden. Zowel van de transcutane continue  $\text{PO}_2$  meting ( $\text{P}_{\text{tCO}_2}$ ) als van de intra-arteriële continue  $\text{PaO}_2$  meting, zijn ons insziens nog onvoldoende gegevens bekend. Dit maakt deze methode nog ongeschikt voor algemene toepassing en vraagt nader onderzoek in de neonatale "intensive-care" centra naar de indicaties en complicaties van beide methodes bij de verschillende soorten patiënten. Het is zeer waarschijnlijk dat bij de ernstig zieke pasgeborene met een slechte perifere circulatie en een verlaagde huidtemperatuur de  $\text{PaO}_2$  aanvankelijk langs intra-arteriële weg gemeten zal moeten worden. Bij het verbeteren van de circulatie van de huid kan de  $\text{PO}_2$  katheter worden verwijderd en kan de  $\text{PO}_2$  tijdens het verdere ziektebeloop transcutaan worden bewaakt.

## Summary

This thesis describes the development of an electrode for the continuous measurement of intra-arterial oxygen tension ( $\text{PaO}_2$ ) and its clinical application in an umbilical arterial catheter in newborn babies with respiratory disease.

A short historical review of the importance of oxygen therapy in the care of these babies is given in the *introduction*. The need for measurement of the  $\text{PaO}_2$  was born when it became clear that on the one hand a  $\text{PaO}_2$  which was too high gave rise to retinal damage and on the other hand a value which was too low caused cerebral damage. Originally measurement of the  $\text{PaO}_2$  was only possible by intermittent sampling, but more recently it has become possible to measure oxygen tension ( $\text{PO}_2$ ) continuously. The purpose of this research was to develop a reliable electrode for the continuous measurement of arterial oxygen tension which could be used in newborn babies. This electrode had to be small enough to be fitted into a catheter of diameter 1.65 mm. (French gauge 5) or 1.15 mm (French gauge  $3\frac{1}{2}$ ).

The "state of the art" of continuous  $\text{PO}_2$  measurement is described in the *first chapter*. Huch et al., 1969, Eberhard et al., 1972 and Vesterager, 1977, have all described a method for measuring transcutaneous  $\text{PO}_2$  ( $\text{P}_{\text{tcO}_2}$ ). A transcutaneous  $\text{PO}_2$  electrode has also been developed in Sophia Children's Hospital, Rotterdam, (Van 't Hof, 1977) which will shortly be tested clinically. The advantages and disadvantages of the measurement of  $\text{PO}_2$  transcutaneously are discussed. Good results have been obtained with the "Huch" type electrode on patients with a good peripheral circulation. With the other electrodes, there is as yet too little clinical experience, to judge their reliability.

At about the same time as the development of the trans-

cutaneous  $PO_2$  electrode, Parker et al. (1971) developed an electrode for the continuous measurement of intra-arterial  $PO_2$  in newborn babies. The advantages and disadvantages of this type of electrode are discussed. The results with both transcutaneous and intra-arterial electrodes are, so far, very encouraging. However more studies are necessary before any definite conclusions can be drawn.

The development and construction of the  $PaO_2$  electrode used in this study are described in the *second chapter*. Originally an electrode was constructed which used the "electrolyte cell" principle as described by Clark. This type of electrode has now been used for some time in animal experiments by several investigators, with good results. However it has turned out to be less appropriate for use in newborns. The influence of water, pH and the concentration of electrolytes on measurement of  $PO_2$  was studied in several experiments "in-vitro". It was found that  $PO_2$  can be measured continuously using an electrode which is working with water instead of electrolyte. The sensitivity of such an electrode is less than when electrolyte is used but with presently available electronic equipment, the  $PO_2$  is easily measured. It was thus possible to construct a micro-electrode, without any electrolyte solution, which is smaller and therefore more suitable for use in small babies.

A polystyrene membrane is chosen which is very permeable to water. The current produced by the reduction of oxygen passes from the cathode to the anode. The following are probably the most important reactions:

at the cathode:  $O_2 + 2H_2O + 4e \rightarrow 4OH^-$

at the anode:  $4Ag + 4OH^- \rightarrow 4AgOH + 4e \rightarrow 2Ag_2O + 2H_2O$

Using routine laboratory methods, permeability of the polystyrene membrane to Sodium, Potassium or Calcium ions was undetectable. The properties of the  $PO_2$  electrode are discussed together with the influence of gas sterilization on these properties.

"In-vivo" testing was done with this type of electrode

both in catheters of French gauge 5 and French gauge 3½. The results are given in the *third chapter*. A special calibration apparatus was constructed to check the PaO<sub>2</sub> values measured by the electrode "in-vivo". This can be sterilized and attached directly to the catheter whereby calibration without blood loss can be done. The calibration apparatus can also be used separately for the measurement of the PaO<sub>2</sub> of several patients but then the sample cannot be returned to the baby. However one measurement requires only 0.05-0.1 ml blood. In the newborns tested, the range of PaO<sub>2</sub> was generally between 50 and 90 mm Hg and in order to see how the electrode performed outside this range, the electrode was tested in an animal experiment in the ranges 20-50 mm Hg and 90-140 mm Hg.

Continuous PaO<sub>2</sub> was measured in six patients. In five this was done using a 5 French gauge catheter with a lumen and in one with a 3½ French gauge catheter with a lumen. Continuous measurement of PaO<sub>2</sub> with a catheter of 3½ French gauge has never previously been described. A good correlation was found between the PaO<sub>2</sub> given by the electrode and that given by the calibration apparatus and the routine laboratory method (I.L. Type 613).

In the range 50-90 mm Hg the standard deviation of the electrode value for PaO<sub>2</sub> from the laboratory value was 8.0 mm Hg and from the calibration meter 6.0 mm Hg and in the range 20-140 mm Hg was 8.7 mm Hg and 9.5 mm Hg respectively.

The results of the experiments "in-vitro" and "in-vivo" are discussed in *chapter 4*. The catheter satisfied the standards given in chapter 2 including a drift of less than 10% per 24 hours and a 95% response within 15 seconds. The possible reasons for the observed difference in values given by the electrode and those given by the calibration apparatus and the routine laboratory are discussed. It was seen from the measurements on babies that intermittent PaO<sub>2</sub> sampling (e.g. every 3-4 hours) gives insufficient information on the influence of the various medical and nursing

procedures. It was notable that large fluctuations in  $\text{PaO}_2$  can occur, which are more pronounced if the  $\text{PaO}_2$  of the baby is in the 80-100 mm Hg range than if it is in the 50-60 mm Hg range. The disappearance of these fluctuations, concurrent with a decrease in  $\text{PaO}_2$ , is possibly of prognostic significance.

It is very likely that the continuous measurement of  $\text{PaO}_2$  will give an improvement in the prognosis for the sick newborn baby who needs oxygen therapy. It is no longer justifiable to give the premature baby "a bit of extra oxygen". The  $\text{PaO}_2$  should be measured regularly, and probably continuously, in every newborn who requires prolonged therapy with extra oxygen. There is insufficient experience with both transcutaneous and intra-arterial continuous  $\text{PO}_2$  measurement and therefore these methods are, as yet, unsuitable for general clinical use. Further studies are necessary in major neonatal intensive care centres to determine the indications and complications of both methods in various types of patients. In the seriously ill newborn with a poor peripheral circulation and a low skin temperature it is almost certain that the  $\text{PO}_2$  should be measured intra-arterially. With improvement in the circulation in the skin, the catheter may be removed and the further progress of the baby followed by transcutaneous monitoring.

## Literatuur

- Allen, L.P., Reynolds, E.O.R., Rivers, R.P.A., Le Souef, P.N., Wimberley, P.D. (1977). Controlled trial of continuous positive airway pressure given by face mask for hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 52: 373
- Ashton, N. (1964) cited by Tizard, J.P.N. *Pediatrics* 34: 771
- Banerjee, C.K., Girling, D.J., Wigglesworth, J.S. (1972) Pulmonary fibroplasia in newborn babies treated with oxygen and artificial ventilation. *Arch Dis Child* 47: 509
- Barendrecht, E. (1965) Membraanampèrometrie. *Chem Weekblad* 61: 555
- Bartels, H., Reinhardt, W. (1960). Einfache Methode zur Sauerstoffdruckmessung im Blut mit einer kunststoffüberzogenen Platinelektrode. *Pfluegers Arch* 271: 105
- Baumberger, J.P., Goodfriend, R.B. (1951). Deleniation of arterial oxygen tension in man by equilibration through intact skin. *Fed Proc* 10: 10
- Berkenbosch, A. (1975). Analyse van bloedgassen met membraanbedekte elektroden. In: Hemker, H.E., Riemersma, J.C., ed. *Methoden van medisch-biologisch onderzoek, Dl. III. Physiologische methoden*. Leiden, Universitaire Pers.
- Bicher, H.I., Rubin, J.W., Adams, R.J. (1973). Clinical use of a new intra-arterial catheter electrode system. *Adv Exp Med Biol* 37: 107
- Boros, S.J., Reynolds, J.W. (1975). Hyaline membrane disease treated with early nasal end-expiratory pressure: One year's experience. *Pediatrics* 56: 218
- Brown, E.G., Liu, C.C., McDonnell, F.E., Neuman, M.R., Sweet, A.J. (1973). A unique electrode catheter for continuous monitoring of arterial blood oxygen tension in newborn infants. *Adv Exp Med Biol* 37: 1103
- Campbell, K. (1951). Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia. *Med J Aust* 2: 48

- Charlton, G., Read, D., Read, J. (1963). Continuous intra-arterial PO<sub>2</sub> in normal man using a flexible micro-electrode. *J Appl Physiol* 18: 1247
- Clark Jr., L.C., Wolf, R., Granger, D., Taylor, Z. (1953). Continuous recording of blood oxygen tensions by polarography. *J Appl Physiol* 6: 189
- Clark, Jr., L.C. (1956). Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 2: 41
- Conway, M., Durbin, G.M., Ingram, D., McIntosh, N., Parker, D., Reynolds, E.O.R., Soutter, L.P. (1976). Continuous monitoring of arterial oxygen tension using a cathetertip polarographic electrode in infants. *Pediatrics* 57: 244
- Cross, K.W. (1973). Cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet* 2: 954
- Dangman, B.C., Hegyi, T., Hiatt, M., Indyk, L., James, L.S. (1976). The variability of PO<sub>2</sub> in newborn infants in response to routine care. *Pediatr Res* 10: 422 Abstr. 728
- Davies, P.W., Brink Jr., F. (1942). Microelectrodes for measuring local oxygen tension in animal tissues. *Rev Sci Instrum* 13: 524
- Dennhardt, R., Fricke, M., Mahal, S., Huch, A., Huch, R. (1976). Transcutaneous monitoring in anaesthesia. *Eur J Intensive Care Med* 2: 29
- Eberhard, P., Hammacher, K., Mindt, W. (1972). Perkutane Messung des Sauerstoffpartialdruckes: Methodik und Anwendung. *Biomed Tech (Berlin)* 17: 26
- Eberhard, P. (1976A). Continuous oxygen monitoring of newborns by skin sensors. Proefschrift Katholieke Universiteit Nijmegen
- Eberhard, P., Mindt, W., Kreuzer, F. (1976B). Cutaneous oxygen monitoring in the newborn. *Paediatrician* 5: 335
- Eden, G., Inbar, G.F., Timor Tritsch, I., Bicher, H.I. (1975). Miniaturized electrode for on-line PO<sub>2</sub> measurements *IEEE Trans Biomed Eng* 22: 275
- Farrell, Ph.M., Wood, R.E. (1976). Epidemiology of hyaline membrane disease in the United States: Analysis of national mortality statistics. *Pediatrics* 58: 167
- Fatt, I. (1964). Rapid responding carbon dioxide and oxygen electrodes. *J Appl Physiol* 19: 550

- Fatt, I. (1976). Polarographic oxygen sensor. Cleveland, CRC Press
- Fenner, A., Müller, R., Busse, H.G., Junge, M., Wolfsdorf, J. (1975). Transcutaneous determination of arterial oxygen tension. *Pediatrics* 55: 224
- Fitzhardinge, P.M., Pape, K., Arstikaitis, M., Boyle, M., Ashby, S., Rowley, A., Netley, C., Swyer, P.R. (1976). Mechanical ventilation of infants of less than 1.501 gm birth weight: Health, growth, and neurologic sequelae. *J Pediatr* 88: 531
- Flenley, D.C., Millar, J.S., Rees, H.A. (1967). Accuracy of oxygen and carbon dioxide electrodes. *Br Med J* 2: 349
- Friis-Hansen, B. (1977). Transcutaneous measurement of arterial blood oxygen tension with a new electrode. *Scand J Clin Lab Invest* 37: suppl. 146: 31
- Gleichmann, U., Lübbers, D.W. (1960). Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit den Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut. *Pfluegers Arch* 271: 431
- Goddard, P., Keith, I., Marcovitch, H., Robertson, N.R.C., Rolfe, P., Scopes, J.W. (1974). Use of a continuously recording intravascular oxygen electrode in the newborn. *Arch Dis Child* 49: 853
- Goechenjan, G., Schneider, P., Heidenreich, J. (1976). Kontinuierliche PO<sub>2</sub> Überwachung mittels intravasaler Sauerstoffelektroden. *Dtsch Med Wochenschr* 101: 1597
- Goechenjan, G., Strasser, K. (1976). Vergleichende Untersuchungen des kontinuierlich intra-arteriell und transcutan gemessenen Sauerstoffpartialdrucks bei Intensivpatienten. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 82: 1970
- Grängsjö, G., Ulfendahl, H.R. (1962). Factors influencing the properties of electrodes for the continuous measurements of oxygen tension in tissues. *Acta Soc Med Upsalien* 67: 107
- Gregory, G.A., Kitterman, J.A., Phibbs, R.H., Tooley, W.H., Hamilton, W.K. (1971). Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 284: 1333
- Hahn, C.E.W., Davis, A.H., Alberty, W.J. (1975). Electrochemical improvement of the performance of PO<sub>2</sub> electrodes. *Respir Physiol* 25: 109



- Harris, T.R., Nugent, M. (1973). Continuous arterial oxygen tension monitoring in the newborn infant. *J Pediatr* 82: 929
- Harrod, J.R., L'Heureux, Ph., Wangenstein, O.D., Hunt, C.E. (1974). Long-term follow-up of severe respiratory distress syndrome treated with IPPB. *J Pediatr* 84: 277
- Heyrovsky, J., Shikata, M. (1923). Researches with the dropping mercury cathode. Part. II. The polarograph. *Rec Trav Chim Pays-Bas* 44: 496
- van 't Hof, D.B. (1977). Transcutane foetale PO<sub>2</sub> meting. Over de ontwikkeling van een meettechniek. Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam
- Huch, A., Huch, R., Lübbers, D.W. (1969). Quantitative polarographische Sauerstoffdruckmessung auf der Kopfhaut des Neugeborenen. *Arch Gynaekol* 207: 443
- Huch, A., Huch, R., Arner, B., Rooth, G. (1973A). Continuous transcutaneous oxygen tension measured with a heated electrode. *Scand J Clin Lab Invest* 31: 269
- Huch, R., Huch, A., Lübbers, D.W. (1973B). Transcutaneous measurement of blood PO<sub>2</sub> (T<sub>C</sub>PO<sub>2</sub>): Method and application in perinatal medicine. *J Perinat Med* 1: 183
- Huch, A., Huch, R., Rooth, G. (1973C). Monitoring the intravascular PO<sub>2</sub> in newborn infants. *J Perinat Med* 1: 53
- Huch, R., Lübbers, D.W., Huch, A. (1974). Reliability of transcutaneous monitoring of arterial PO<sub>2</sub> in newborn infants. *Arch Dis Child* 49: 213
- Huxtable, R.F., Fatt, I. (1974). A flexible catheter-type oxygen sensor. *J Appl Physiol* 37: 435
- Huxtable, R.F., Proctor, K.G., Beran, A.V. (1976). Effect of umbilical artery catheters on blood flow and oxygen supply to extremities. *Pediatr Res* 10: 656
- Indyk, L. (1975). PO<sub>2</sub> in the seventies. *Pediatrics* 55: 153
- Jank, K., De Hemptinne, J., Swietochowski, A., Demeester, M. (1975). Continuous in vivo measurement of arterial PO<sub>2</sub> in humans. *J Appl Physiol* 38: 730
- Jansen, T.C., Kwant, G., Lafeber, H.N., Oeseburg, B., Visser, H.K.A., Zijlstra, W.G. Construction and performance of a new catheter-tip oxygen electrode. To be publ. In: *Bio Med Eng*

- Johansen, K., Krog, J. (1959). Polarographic determination of intravascular oxygen tension in vivo. *Acta Physiol Scand* 46: 228
- Johnson, J.D., Malachowski, N.C., Grobstein, R., Welsh, D., Daily, W.J.R., Sunshine, Ph. (1974). Prognosis of children surviving with the aid of mechanical ventilation in the newborn period. *J Pediatr* 84: 272
- Jolly, P., Reynolds, E.O.R., Soutter, L.P. (1976). Comparison of transcutaneous oxygen tension ( $TcPO_2$ ) and arterial oxygen tension ( $PaO_2$ ) in newborn infants. *Pediatr Res* 10: 890 Abstr. 120
- Key, A., Parker, D., Davies, R. (1970). Use of epoxy resin in oxygen electrodes. *Phys Med Biol* 15: 569
- Kimmich, H.P., Kreuzer, F. (1969). Catheter  $PO_2$  electrode with low flow dependency and fast response. *Prog Resp Res* 3: 100
- Kitterman, J.A., Phibbs, R.H., Tooley, W.H. (1970). Catheterization of umbilical vessels in newborn infants. *Pediatr Clin North Am* 17: 895
- Kolthoff, I.M., Lingane, J.J. (1952). *Polarography I-II*. 2nd ed. New York, Interscience Publ., Cie.
- Koppe, J.G., van Wering, J.H., (1977). Transcutane zuurstofmeting volgens de methode Huch. *Ned T Geneesk* 26: 1390
- Kreuzer, F., Nessler, Jr., C.G. (1958). Method of polarographic in vivo continuous recording of blood oxygen tension. *Science* 128: 1005
- Kreuzer, F., Harris, Jr., E.D., Nessler, Jr., C.G. (1960) A method for continuous recording in vivo blood oxygen tension. *J Appl Physiol* 15: 77
- Krouskop, R.W., Brown, E.G., Sweet, A.Y. (1975). The early use of continuous positive airway pressure in the treatment of idiopathic respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 87: 263
- Kunze, K. (1964). Eine Katheterelektrode zur kontinuierlichen Messung des Sauerstoffdruckes. *Pfluegers Arch* 279: 94
- Levin, D.L., Heymann, M.A., Kitterman, J.A., Gregory, G.A., Phibbs, R.H., Rudolph, A.M. (1976). Persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J Pediatr* 89: 626

- Lingane, J.J. (1961). Chronopotentiometric study of oxygen reduction at a platinum wire cathode. *J Electroanal Chem* 2: 296
- Mackereth, F.I.H. (1964). An improved galvanic cell for determination of oxygen concentration in fluids. *J Sci Instrum* 41: 38
- Maes, F.W. (1976). Construction of a PO<sub>2</sub> microelectrode for use in small blood vessels. *Experientia* 32: 130
- Mancy, K.H., Okun, D.A., Reilley, C.N. (1962). A galvanic cell oxygen analyzer, *J. Electroanal Chem* 4: 65
- Marriage, K.J., Davies, P.A. (1977). Neurological sequelae in children surviving mechanical ventilation in the neonatal period. *Arch Dis Child* 52: 176
- Meldrum, S.J., Watson, B.W., Becker, G.A. (1973). A catheter-tip transducer for continuous measurement of blood oxygen tension in neonates. *Bio Med Eng* 8: 470
- Messer, J., Willard, D., Benoit, M., Kurtz, F. (1977). Surveillance continue de la PO<sub>2</sub> par voie cutanée (cPO<sub>2</sub>) chez le nouveau-né. *Pédiatrie* 33: 109
- Murdock, A.I., Swyer, P.R. (1968). The contribution to venous admixture by shunting through the ductus arteriosus in infants with the respiratory distress syndrome of the newborn. *Biol Neonate* 13: 194
- Nelson, N.M., Prod'homme, L.S., Cherry, R.B., Liplitz, P.J., Smith, C.A. (1963). Pulmonary function in the newborn infants: The alveolar arterial oxygen gradient. *J Appl Physiol* 18: 534
- Niedrach, L.W., Stoddard, W.H. (1972). A new approach to sensors for in vivo monitoring: I. Oxygen. *J Ass Adv. Med Instrum* 6: 121
- Northway Jr., W.H., Rezeau, L., Petriceks, R., Bensch, K.G. (1976). Oxygen toxicity in the newborn lung: Reversal of inhibition of DNA synthesis in the mouse. *Pediatrics* 57: 41
- Northway Jr., W.H., Rosan, R.C., Porter, D.Y. (1967). Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. *N Engl J Med* 276: 357
- Oeseburg, B., Zijlstra, W.G., Tio Gwat Ing. (1968). Uncovered platinum electrodes for the measurement of PO<sub>2</sub> as an aid in diagnostic cardiac catheterization. *Cardiovasc Res* 4: 394

- Ogata, E.S., Gregory G.A., Kitterman, J.A., Phibbs, R.H., Tooley, W.H. (1976). Pneumothorax in the respiratory distress syndrome: Incidence and effect on vital signs, blood gases, and pH. *Pediatrics* 58: 177
- Parker, D., Key, A., Davies, R., Scopes, J.W., Marcovitch, H. (1971). A disposable catheter-tip transducer for continuous measurement of blood oxygen tension in vivo. *Bio Med Eng* 6: 313
- Parker, D., Soutter, L.P. (1975). In vivo monitoring of blood PO<sub>2</sub> in newborn infants p 269 In: Payne, J.P., Hill, D.W. ed. *Oxygen measurements in biology and medicine*. London, Butterworths
- Patz, A., Hoeck, L.E., De la Cruz, E. (1952). Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol* 35: 1248
- Patz, A. (1957). The role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 19: 504
- Peabody, J.L., Gregory, G.A., Willis, M.M., Tooley, W.H. (1976A). The effect of Talazoline on transcutaneous PO<sub>2</sub> monitoring. *Pediatr Res* 10: 430 Abstr 774
- Peabody, J.L., Gregory, G.A., Willis, M.M., Tooley, W.H. (1976B). The Huch transcutaneous PO<sub>2</sub> electrode in sick infants. *Pediatr Res* 10: 430 Abstr 775
- Reynolds, E.O.R., Taghizadeh, A. (1974). Improved prognosis of infants mechanically ventilated for halane membrane disease. *Arch Dis Child* 49: 505
- Roberton, N.R.C., Gupta, J.M., Dahlenburg, G.W., Tizard, J.P.M. (1968). Oxygen therapy in the newborn. *Lancet* I: 1323
- Rooth, G., Christensson, B., Gustafson, A., Linder, E., Vannitamby, M. (1961). Direct intracardiac oxygen tension measurement with a Pt electrode. *Acta Med Scand* 170: 617
- Rooth, G. (1975). Transcutaneous oxygen tension measurements in newborn infants. *Pediatrics* 55: 232
- Rybak, B. (1964). Réalisation d'un catheter-electrode a PO<sub>2</sub> et premières mesures simultanées en continu in situ dans les sangs artériel et veineux d'un mammifere. *Life Sci* 3: 1123
- Sawyer, D.T., Interrante, L.V. (1961). Electrochemistry of dissolved gases II. Reduction of oxygen at platinum, palladium, nickel, and other metal electrodes. *J Electroanal Chem* 2: 310

Schuler, R. (1966). Evaluation and design of rapid polarographic in vivo oxygen catheter electrodes. Proefschrift Katholieke Universiteit Nijmegen

Severinghaus, J.W., Bradley, A.F. (1958). Electrodes for blood PO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> determination. J Appl Physiol 13: 515

Severinghaus, J.W., Bradley, A.F. (1971). Blood gas electrodes or what the instructions didn't say 2nd. printing Copenhagen, Radiometer A/S.

Le Souef, P.N., Soutter, L.P., Reynolds, E.O.R., Parker, D. (1977). Comparison of transcutaneous (TcPO<sub>2</sub>) and arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>) during prolonged continuous monitoring of infants with respiratory illness. Pediatr Res 11: 1029 Abstr. 110

Stern, L. (1975). Oxygen toxicity in premature infants In: Graefe's Archiv für ophtalmologie, Band 195, Heft 2, bedr. 72

Stewart, A.L., Turcan, D.M., Rawlings, G., Reynolds, E.O.R. (1977). Prognosis for infants weighting 1000 g or less at birth. Arch Dis Child 52: 97

Strauss, J., Beran, A.V., Baker, R. (1972). Continuous O<sub>2</sub> monitoring of newborn and older infants and of children. J Appl Physiol 33: 238

Swanström, S., Villa Elisaga, I., Cardona, L., Cárdenes, A., Méndez-Bauer, C., Rooth, G. (1975). Transcutaneous PO<sub>2</sub> measurements in a seriously ill newborn infant. Arch Dis Child 50: 913

Swanström, S., Rooth, G. (1976). The value of transcutaneous PO<sub>2</sub> measurements in a newborn infant in shock. Paediatrician 5: 304

Tsao, M.U., Vadnay, A. (1960). An electrode for continuous measurement of transient blood PO<sub>2</sub> in vessel. J Appl Physiol 15: 712

Tyson, J.E., DeSa, D.J., Moore, S. (1976). Thromboatheromatous complications of umbilical arterial catheterization in the newborn period. Arch Dis Child 51: 744

Vesterager, P. (1977). Transcutaneous PO<sub>2</sub> electrode. Scand J Clin Lab Invest 37: suppl. 146: 27

## Curriculum Vitae

De schrijver van dit proefschrift werd op 25 april 1943 te Domburg geboren. Hij behaalde in 1962 het einddiploma Gymnasium  $\beta$  te Goes. In 1970 werd het artsexamen behaald aan de Medische Faculteit van de Rijksuniversiteit te Leiden. Na een opleiding tot kinderarts (1970-1974) bij de afdeling kindergeneeskunde van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Sophia Kinderziekenhuis en Zuigelingenkliniek, vervulde hij daar gedurende 1 jaar de functie van chef de clinique. Daarna was hij als stafspecialist van de afdeling kindergeneeskunde (onderafdeling neonatologie) verbonden aan bovengenoemd ziekenhuis.